Aus der Medizinischen Universitätsklinik Mainz

Direktor: Professor Dr. med. K. VOIT

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS ORALER ANTIDIABETIKA

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

UTE HERRMANN

aus Weimar

Mainz 1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0003

I. EINLEITUNG:

Diabetestypus, endogene Insulinwirkung und orale Antidiabetika

Seit der Entdeckung des Insulins, 1921, konnten hochgereinigte, kristallinische Insulinpräparate hergestellt werden, deren Wirkungsdauer durch, in der Folgezeit entwickelte, verschiedene Zusätze, nahezu beliebig zu variieren war. Es schien damit die Frage nach der substitutiven Behandlung des menschlichen Diabetes mellitus in gewissem Sinne gelöst. Noch heute ist allerdings bei schwerem Diabetes mellitus die Abhängigkeit des Zuckerkranken von der täglichen Insulininjektion gegeben, da es bisher nicht gelungen ist, das Proteohormon Insulin bei oraler Verabreichung zugleich resorbierbar und fermentativ unangreifbar zu machen. Daraus ergab sich das therapeutische Ziel, oral applizierbare Substanzen zu entwickeln, welche den Zuckerkranken von der täglichen Insulininjektion unabhängig machen.

Die Pathophysiologie des menschlichen Diabetes mellitus lieferte Hinweise dafür, daß die diabetische Stoffwechselstörung nicht immer auf einem absoluten oder relativen Insulinmangel beruht, sondern oft andere, dem Insulineffekt entgegenwirkende Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Klinisch wird der Insulinmangeldiabetes, vorwiegend bei jugendlichen Individuen mit asthetischem Habitus, unterschieden vom Begriff des "sthenischen Überdruckdiabetes" (R. SCHMIDT 1924, 1930), des "Überfunktionsdiabetes" (BARTELHEIMER 1940) des "Gegenregulationsdiabetes (BERTRAM, KATSCH), wobei das endokrine Gleichgewicht in Richtung der Diabetogenität gestört ist. Dieser Diabetestyp ist identisch mit dem "Lipoplethoric diabetes" (LAWRENCE), bei dem eine positive Korrelation zum pyknisch hyperplastischen Körperbau mit Fettsucht und Hochdruckneigung besteht. Man findet bei diesem Diabetestyp eine geringe Neigung zur Ketose und ein niedriges Insulin-Glucose-Äquivalent, demnach eine relative "Insulinresistenz" (FALTA), deren Ursache hormoneller Natur sein kann, indem Hypophysenvorderlappen, Nebennieren und A-Zellen des Pankreas zu viel gegenregulatorische Hormone produzieren.

Von anderer Seite wurde als Ursache des Insulindefizits bei manifestem Diabetes mellitus ein gesteigerter Insulinabbau diskutiert, der bevorzugt in der Leber vonstatten gehen soll (MIRSKY 1949, 1956). Die Mirsky-Theorie von der gesteigerten Wirkung verschiedener Insulinasesysteme ist unterdessen durch neuere Untersuchungen überholt und als entkräftet zu betrachten.

Weiterhin sind pathogenetisch Störungen der Leberfunktion (Leberdiabetes, NAUNYN) bzw. ihrer Enzyme, sowie Insulininhibitoren im Serum (BORNSTEIN und PARK, BORNSTEIN 1953, BAIRD und BORNSTEIN) für die Entstehung des diabetischen Syndroms ätiologisch in Erwägung gezogen worden.

Einige dieser Thesen wurden gestützt durch Untersuchungen über den Insulingehalt im Blutplasma und im Pankreas diabetischer Individuen. BORNSTEIN und LAWRENCE fanden im Blutplasma, WRENSHALL, BOGOCH und RITCHIE im Pankreas jugendlicher Diabetiker nur geringe Insulinmengen.

Eine Methode, mit der die Erfassung der kleinen Insulinkonzentrationen im normalen menschlichen Plasma gelingt, ist die Messung der Blutzuckersenkung an besonders sensibilisierten, sogenannten ADHA-Ratten, d.h. alloxandiabetischen Ratten, denen außerdem die Hypophyse und Nebennieren operativ entfernt wurden. An diesen Tieren zeigten BORNSTEIN, BORNSTEIN und LAWRENCE und BORNSTEIN, REID und YOUNG, daß die klinisch unterschiedenen beiden Haupttypen des Diabetes mellitus, der sog. juvenile, "asthenische" Diabetes und der Alters- oder "sthenische" Diabetes sich im Insulingehalt des Plasmas unterscheiden. Das Plasma von juvenilen Diabetikern enthielt sehr wenig oder kein nachweisbares Insulin, dasjenige von Altersdiabetikern dagegen annähernd normale Konzentrationen.

Eine weitere spezifischere Methode zur Bestimmung kleinster Insulinmengen ist die Messung der Beeinflussung der Glucoseaufnahme isolierter, in Nährlösung inkubierter Rattenzwerchfelle. Insulin fördert hier die Aufnahme von Glucose aus der Nährlösung und die Glycogenbildung im Muskelgewebe (GROEN, WRIGHT, VALLANCE-OWEN). Wiederum ergaben sich aus diesen Untersuchungen des Plasmainsulingehaltes menschlicher Diabetiker übereinstimmend bei juvenilen Diabetikern sehr viel niedrigere Insulinwerte als bei normalen Menschen, bei älteren Diabetikern dagegen normale Insulinmengen. Es schien daher berechtigt, bei verschiedenen Diabetestypen nach Mitteln zu suchen, welche die kontrainsulären Faktoren dämpfend beeinflussen oder die Wirksamkeit des noch vorhandenen Eigeninsulingehaltes potenzieren. Weitere immunologische Bestimmungsmethoden der Plasma-Insulinaktivität sind in ihrer Brauchbarkeit umstritten.

Die dritte, in letzter Zeit entwickelte Methode zur Bestimmung kleinster Insulingmengen, ist die Messung der Beschleunigung des Abbaues von radioaktiv markierter Glucose zu $C^{14}O_2$ im Fettgewebe durch Insulin, wobei das Epididymis-Fettpolster der Ratte verwandt wird (PFEIFER, RENOLD, MARTIN). Die Anwendung dieser Methode auf das Serum von juvenilen "Insulinmangel-Dia-

betikern" mit und ohne Ketose und Acidose führte zu ganz überraschenden Ergebnissen (STEINKE). Dabei war der Insulingehalt des Serums, gemessen an der Förderung der Glucoseoxydation im Rattenfettgewebe bei juvenilen Diabetikern nicht verringert, sondern im Gegenteil, gegenüber der Norm sogar wesentlich vermehrt. Die gleichzeitigen Untersuchungen der gleichen Serumproben am isolierten Rattenzwerchfell und am Rattenfettgewebe ergab, in Bestätigung aller früheren Untersuchungen, eine Hemmung der Glucoseaufnahme am Rattenzwerchfell und eine Steigerung der Glucoseoxydation im Rattenfettgewebe durch das Serum juveniler Diabetiker im Vergleich zu Normalseren.

Für dieses überraschende Ergebnis gibt es nur zwei Erklärungen, die Möglichkeit, daß bei juvenilem Diabetes tatsächlich ein Insulinmangel herrschen könnte, außerdem aber im Serum eine Substanz auftritt, die wie Insulin die Glucoseoxydation im Rattenfettgewebe in vitro fördert (PFEIFER, STEINKE). Es wäre weiterhin zu diskutieren, daß diese Substanz fehlerhaftes Insulin sein könnte; der Insulinmangel beim Insulinmangeldiabetes wäre dann nicht das Ergebnis einer quantitativen Produktionsverminderung, sondern einer qualitativen, synthetischen Fehlleistung des Insulin produzierenden Apparates. Es müssen jedoch die Untersuchungen der näheren Zukunft zeigen, in wie weit diese spekulative Hypothese widerlegt werden kann.

Nach einem Überblick über die langjährigen Erfahrungen der Insulinbehandlung des Diabetes mellitus wird deutlich, daß selbst mit einer gut geführten Insulintherapie nur ungenügend die diabetischen Sekundärerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Angiopathie und Neuropathie) verhindert werden können. Diese Komplikationserkrankungen traten klinisch in den Vordergrund, seit unter der Diabetestherapie mit Insulin die Lebenserwartungen des Diabetikers stiegen, bzw. Diabetiker ein höheres Lebensalter erreichten.

Bei der Entwicklung blutzuckersenkender Substanzen ist das Mittel als das beste Antidiabetikum anzusehen, das den Kohlenhydratstoffwechsel langfristig kompensiert und zugleich die Manifestation von Sekundärerkrankungen vermeidet. Es bedarf einer sehr langen klinischen Prüfungszeit und großen Materials, um die Leistungsfähigkeit neuer antidiabetisch wirksamer Präparate beurteilen zu können. Derartige Medikamente dürfen auch bei kontinuierlicher Anwendung über Jahre den Organismus nicht durch toxische Nebenwirkungen belasten. Es ist weiterhin zu fordern, daß der Wirkungsmechanismus geklärt und Dosisproportionen sowie Wirkungsintensität verfolgt werden können. So hat sich die neuere Entwicklung in der Diabetestherapie auf oral wirksame Substanzen konzentriert. Durch die Entdeckung auf oralem Wege wirksamer, antidiabetischer Sulfonamide im

Jahre 1954 (FRANKE und FUCHS, ACHELIS und HARDEBECK u.a.) war ein entscheidender Fortschritt auf diesem Gebiet erzielt.

Die Bedeutung, welche die oralen Antidiabetika, deren wichtigste Gruppe die Sulfonylharnstoffderivate darstellen, seither gewonnen haben, geht aus der enormen Anzahl der in diesem Zusammenhang erschienenen Publikationen hervor. Die Bibliographie der Sulfonylharnstoffe allein zählt bereits mehr als 1.300 Publikationen; dazu kommen die Veröffentlichungen über die Biguanide und andere Substanzen mit blutzuckersenkendem Effekt.

Um einen Überblick über die bedeutensten Sulfonylharnstoffderivate zu geben, seien die wichtigsten Präparate an Hand einer Tabelle genannt:

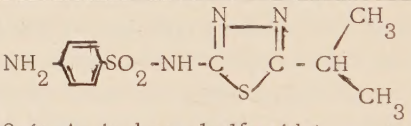
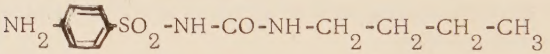
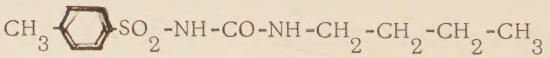
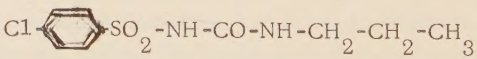
Abkürzung	Formel u. chem. Bezeichnung	Trivialname	Warenzeichen
IPTD	 2-(p-Aminobenzolsulfamido)-5-isopropyl-Thiodiazol		
BZ 55	 N_1-Sulfanilyl-N_2-butyl-carbamid	Carbutamid	Nadisan, Invenol, Oranil, Alentin, Glucidoral, Inbuton, Talanton
D 860		Tolbutamid	Rastinon, Artosin, Orabet
U 2043	N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid		Orinase, Dolipol, Areosal
P 607	 N-Propyl-3-p-Chlor-benzolsulfonyl-carbamid	Chlorpropamid	Diabenese
bzw.	bzw. N-(p-Chlorbenzolsulfonyl)-N'-propylcarbamid		

Tabelle 1

Die erste, wenig beachtete Mitteilung über die blutzuckersenkende Eigenschaft der Sulfonamide, stammt von SAVAGNON aus dem Jahre 1941. Vorher hatten 1930 RUIZ, SILVA und LIBENSON Blutzuckersenkung beim Kaninchen nach Gabe eines Thioharnstoffderivates (4 oder 5-Methyl-thioimidazol) beobachtet. Die klinische Geschichte der Sulfonamide mit blutzuckersenkendem Effekt beginnt jedoch erst im Jahre 1942. Damals sahen JANBON, CHAPTAL und SCHAAP bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand nach Gabe eines 2-(p-Aminobenzolsulfonamido) - 5 - isopropyl - thiodiazol (IPTD), daß schwere hypoglykämische Zustände auftraten. Zwei Patienten starben sogar im hypoglykämischen Schock. Als diese Substanzen dann an stoffwechselgesunden Personen weiter untersucht wurden, fand sich, daß die Intensität der hypoglykämisierenden Wirkung in Beziehung zur Höhe des Sulfonamidblutspiegels stand. LOUBATIERES führte zahlreiche Experimente an Hunden und Kaninchen durch, um den Wirkungsmechanismus der Blutzuckersenkung aufzuklären. 1946 diskutierte er die therapeutischen Möglichkeiten, welche sich durch diese Entdeckung für die Diabetestherapie ergeben konnten. Die Arbeiten, die LOUBATIERES mit 2(p-Aminobenzolsulfonamido)-5-isopropyl-thiodiazanol (IPTD) durchgeführt hat und die sich daraus ergebenden experimentellen Daten haben im wesentlichen noch heute für alle blutzuckersenkenden Sulfonamide Gültigkeit. LOUBATIERES fand bei Hunden und Kaninchen nach Gaben von IPTD regelmässig reversible Blutzuckersenkungen, die in bestimmtem Verhältnis zu der gegebenen Sulfonamidmenge standen. Bei mehrtägiger Zufuhr von IPTD stieg der Leberglycogenbestand beträchtlich an. Am pankreaslosen Hund und bei Tieren mit idiohypophysärem Diabetes zeigte sich keine Wirkung des IPTD. Dagegen war eine Wirkung auf den Blutzucker bei Tieren mit einer partiellen Pankreatektomie von 5/6 bis 9/10 noch zu sehen. Kaninchen mit einem mittelschweren Alloxandiabetes ließen bei Gaben von IPTD eine Unterdrückung der Glycosurie beobachten, die aber nach Beendigung der IPTD-Gabe wieder zurückkehrte. Auf Grund seiner Versuche vermutete LOUBATIERES, daß IPTD bevorzugt die Insulinsekretion der B-Zellen des Pankreas stimuliert.

Ähnliche Versuche, die von LA BARRE und REUSE durchgeführt worden waren, hatten gezeigt, daß IPTD i.v. den Blutzucker des Hundes mit leichtem Alloxandiabetes senkt, beim schweren Alloxandiabetes dagegen unwirksam ist. Es wurde auch untersucht, inwieweit

die blutzuckersenkende Eigenschaft von der chemischen Struktur abhängig sei; man kam zu der Ansicht, daß der blutzuckersenkende Sulfonamideffekt an die paraständige Aminogruppe des Benzolkerns gebunden sei.

Heute weiß man, daß sowohl bei den Thiodiazolderivaten als auch bei den Sulfonylharnstoffen dem Sulfanilylrest keine sehr große Bedeutung für das Zustandekommen einer Blutzuckersenkung zuzumessen ist.

Den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen glaubten 1954 und 1955 v. HOLT und Mitarbeiter sowie besonders FERNER auf Grund experimenteller Daten an Kaninchen und Ratten im Sinne einer A-Zellschädigung des Inselpankreas erklären zu können. Die Wirkung des Sulfonamids beim gesunden Tier wurde in diesem Zusammenhang durch ein Überwiegen des Insulineffektes nach Zerstörung der A-Zellen des Pankreas gedeutet. Der Befund einer A-Zellschädigung nach IPTD konnte von CREUTZFELDT und TECKLENBORG nicht vollständig bestätigt werden, da diese unterschiedliche und oft geringe Beeinträchtigung der A-Zellen bei Meerschweinchen und Kaninchen nachwiesen, die keinesfalls so typisch war, wie eine für CCL_4 oder Synthalin charakteristische Degeneration. Ein Zusammenhang zwischen A-Zell-Funktionsausfall und Blutzuckersenkung konnte nicht gesichert werden.

Von GEPTS, CHRISTOPHE und BELLENS wurde lediglich eine Degranulation der A-Zellen durch blutzuckersenkende Sulfonamide beobachtet und nicht, wie vorher von anderer Seite beschrieben, eine Reduzierung oder gar vollständige Zerstörung derselben. Sie sahen weiter, daß bei vollalloxandiabetischen Ratten eine echte Blutzuckersenkung nach BZ 55 nicht nachzuweisen war. Man konnte deshalb den beim gesunden Tier beobachteten Blutzuckersenkungseffekt nicht auf eine gelegentlich auftretende A-Zellzerstörung zurückführen. Durch die genannten Untersuchungen wurde der Hypothese, daß die A-Zellen eine Rolle bei der Sulfonylharnstoffhypoglykämie spielen, der Boden entzogen.

Nachdem 1955 mit einer systematischen Diabetestherapie mit den Sulfonylharnstoffen begonnen wurde, befaßte man sich erneut mit der Frage, wie IPTD wirke und ob die bei IPTD beobachteten Wir-

kungen mit denen der Sulfonylharnstoffe übereinstimmen. LOUBATIERES bestätigte seine vorher geäußerte Vorstellung, daß IPTD die Insulinsekretion stimuliere und belegte dieses mit neuem Beweismaterial. Außerdem konnte er ein Verschwinden des Blutzuckereffektes bei Pankreatektomie und eine abgeschwächte Blutzuckersenkung nach Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakt nachweisen, während die Extirpation der Drüsen mit innerer Sekretion, wie Nebennieren, Schilddrüsen, Gonaden, Nebenschilddrüsen und Hypophyse, keinen Einfluß auf die Wirkung von IPTD hatte. Wichtig war die Erkenntnis, daß IPTD im Gegensatz zu Synthalin eine Glycogenanreicherung in der Leber von Hunden, Kaninchen und Ratten bewirkte. Bei hohen, toxischen IPTD-Dosen jedoch, konnten von HOLT und KÖRNER 1955 eine Abnahme des Leberglycogens bei Ratten beobachten. IPTD vermochte bei den Untersuchungen von CREUTZFELDT und TECKLENBORG die Wirkung des Glucagons im Bezug auf das Leberglycogen zu mindern, was sich darin äusserte, daß der Blutzuckerspiegel im Rahmen des Glucagoneffektes nicht so stark wie beim Normaltier anstieg.

Einen Unterschied zwischen Insulin- und IPTD- Wirkung bewiesen HOUSSAY und PENHOS, als sie adrenalektomierte und hypophysektomierte Ratten vergleichend untersuchten; beim adrenalektomierten Tier wurde nach IPTD ein sehr starker blutzuckersenkender Effekt, beim hypophysektomierten Tier jedoch die gleiche Wirkung wie beim Normaltier gefunden. Im Gegensatz dazu ist die Insulinempfindlichkeit bei hypophysenlosen Ratten bekanntlich außerordentlich hoch. Weiterhin ergab sich, daß IPTD die Insulinwirkung beim pankreatektomierten oder eviszerierten Tier verlängerte, somit als Voraussetzung für die Wirksamkeit von IPTD etwas zirkulierendes Insulin vorhanden sein mußte, jedoch nicht die Anwesenheit von intakten B-Zellen des Pankreas erforderlich war (LOUBATIERES, BOUYARD, FRUTEAU de LACLOS, SASSINE und ALRIC 1956, HOUSSAY, PENHOS, URGOTTI, THEODOSIO, APELBAUM und BOWKETT 1957).

Diese IPTD-Befunde fanden Gleichklang mit den Ergebnissen bei der Untersuchung von Sulfonylharnstoffderivaten; man kann deshalb annehmen, daß es sich um den gleichen Wirkungsmechanismus handelt.

Einige Zeit nach den ersten Berichten über eine erfolgreich durchgeführte Therapie des menschlichen Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffderivaten erschienen Mitteilungen über erfolgreich mit IPTD behandelte Diabetiker (LOUBATIERES 1955, BOUYARD und FRUTEAU de LACLOS 1956, LOUBATIERES, AZERAD 1956, UHRY und Mitarbeiter 1957). Man hatte hier, wie bei der Sulfonylharnstoffbehandlung, die besten therapeutischen Erfolge bei Patienten des sthenischen Typs, deren Diabetes erst nach dem 45. Lebensjahr aufgetreten war und deren Insulinbedarf 20 bis 30 E/Tag nicht überstieg, beobachten können. Die Dosis beim Menschen betrug nur 1/10 bis 1/20 der normalerweise beim Tier verwandten IPTD.-Menge. Somit lag auch in der klinischen Wirkung eine Ähnlichkeit der beiden Substanzen vor und die mit IPTD gemachten experimentellen Untersuchungen konnten als Modell auf die Erforschung des Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe übertragen werden. LOUBATIERES (1957) erkannte dem IPTD eine geringere Wirksamkeit zu als den übrigen, bekannten Sulfonylharnstoffen. Nach CREUTZFELDT und SÖLING ist IPTD an Wirksamkeit dem D 860 bei gleicher Dosierung unterlegen, hat jedoch bei einer Reihe von Diabetikern einen günstigen Einfluß auf die Hyperglykämie und die Glucosurie. Da im Tierversuch die Toxizität von IPTD größer ist als die des D 860, wurde eine Erhöhung der Dosis und eine langfristige Medikation nicht versucht.

In der Wirksamkeit den bekannten Sulfonylharnstoffen gleich, beschrieb LOUBATIERES (1957) das p-Aminobenzolsulfonamido-tertiobutyl-Thiodiazol, das in Frankreich unter den Namen Glipasol im Handel ist. Im Bezug auf die Indikation unterscheidet sich dieses Mittel nicht von den Sulfonylharnstoffen, als Nebenwirkung erzeugt es aber häufig allergische Erytheme. DAVIS, KERR und BOGOCH (1959) fanden in ihren Untersuchungen mit p-Aminobenzolsulfonamidotertiobutyl-Thiodiazol bei 17 von 31 Patienten eine Leberschädigung. 5 nach der Sulfonamidtherapie ikterische Patienten wurden leberpunktiert und es zeigten sich dabei fokale Nekrosen und periportale Infiltrationen. Die Autoren rieten deshalb von einer generellen Einführung dieser Substanz ab.

In der oralen Diabetestherapie spielen seither die Sulfonylharnstoffderivate eine bestimmende Rolle. Sie sind seit Herbst 1955 systematisch in der Diabetesbehandlung verwendet worden. Die Fortentwicklung und umfassende klinische Prüfung verbesserter Substanzen der Sulfonylharnstoffreihe dürfte auch künftig für die Verbesserung der klinisch-therapeutischen Möglichkeiten von Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang sollten die vorliegenden

Untersuchungen einige klinisch-experimentelle Beiträge zur vergleichenden Beurteilung des Wirkungsumfanges verschiedener, neueingeführter, oraler Antibiabetika der Sulfonyl- und Biguanidreihe leisten.

II. ZUM WIRKUNGSMODUS DER SULFONYLHARNSTOFFEDERIVATE

Die größte, praktische Bedeutung als orale Antidiabetika besitzen heute einige Substanzen aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Ihre blutzuckersenkenden Eigenschaften wurden an dem 1951 von HAACK synthetisierten N_1-Sulfanilyl-N_2-isopropylcarbamid (Loranil, Fa. Heyden, Dresden) entdeckt. KLEINSORGE hat mit Loranil und dem sehr ähnlichen N_1-Sulfanilyl-N_2-butylcarbamid zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen über die bakteriostatischen und blutzuckersenkenden Eigenschaften sowie den Blut- und Gewebsspiegel und die Ausscheidung dieser Substanzen bei Mensch und Tier durchgeführt. Bei Diabetikern, ganz gleich welchen Schweregrades, wurde unter Beibehaltung der individuellen Insulindosis in vielen Fällen eine deutliche Potenzierung des Insulineffektes festgestellt. Eine systematische Diabetesbehandlung mit diesen Substanzen begann, wegen der Gefahr toxischer Nebenwirkungen, jedoch nicht; auch die Verwendung zur bakteriostatischen Therapie wurde wegen der begleitenden, teils gefährlichen Hypoglycämien, abgelehnt. Die Untersuchungen KLEINSORGES wurden erst 1956 veröffentlicht, nachdem zuvor FRANKE und FUCHS über die erfolgreiche, systematische Diabetesbehandlung mit N_1-Sulfanilyl-N_2-butylcarbamid (BZ 55) berichtet hatten. Wenn LOUBATIERES die erste systematische Erforschung der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate zu verdanken ist, so sind FRANKE und FUCHS die Begründer einer systematischen Diabetestherapie mit Sulfonamidderivaten, da sie sich in erster Linie für die praktischen Fragen interessierten und die theoretische Erforschung des Wirkungsmechanismus als Sekundärproblem betrachteten. Bekräftigt wurden die Untersuchungsergebnisse durch Mitteilungen BERTRAMS, der später auch die Fortführungen der Untersuchungen in die Hände nahm. Man hatte in der Folgezeit gefunden, daß die blutzuckersenkende Wirkung nicht an die Sulfynilylgruppierung des BZ 55 gebunden ist, sondern auch dem N-(4 Methyl-

benzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid oder D 860 eigen ist (EHRHARDT 1956). D 860 fehlten die bakteriostatischen Eigenschaften; es zeigte die geringsten toxischen Nebenwirkungen, was zur Folge hatte, daß es der klinisch meist verwendete Sulfonylharnstoff wurde. Es ist dies ersichtlich aus der großen Zahl experimenteller und klinischer Publikationen über D 860. Späterhin wurden weitere Verbindungen in die Therapie eingeführt, die wirksamer, aber gleichzeitig toxischer waren. Die Sulfonylharnstoffe stellen eine Klasse chemischer Verbindungen dar, die so zahlreiche Untersuchungen hinsichtlich der Beziehung zwischen Konstitution und Wirksamkeit in Gang brachten, wie selten eine andere. HAACK, RUSCHIG und Mitarbeiter haben mehr als 850 dargestellte Verbindungen untersucht und beschrieben. Bei vielen dieser Substanzen wurde in erster Linie auf die blutzuckersenkende Wirkung geachtet und nicht auf die Toxizität oder andere pharmakologische Eigenschaften. Viele dieser Verbindungen konnten schon bei orientierender Prüfung auf toxische Eigenschaften verworfen werden. Als erschwerend für die Beurteilung dieser blutzuckersenkenden Substanzen erwies sich die unterschiedliche Wirksamkeit bei verschiedenen Tierspezies. Manche Substanzen wirkten beim Hund gut, dagegen im Kaninchenversuch nicht. Ursache dafür dürften unterschiedliche Resorption, Verteilung im Organismus, Abbau und Ausscheidung sein, die man bisher nur für wenige hypoglykämisierende Substanzen genau kennt.

1. Chemische Konstitution der Sulfonylharnstoffe

Bei den Sulfonylharnstoffderivaten sind die meisten Verbindungen ein doppelt substituierter Sulfonylharnstoff, dessen allgemeine Formel:

$$R_1\text{-}SO_2 \cdot NH \cdot CO \cdot NH\text{-}R_2$$

ist. Dabei muß R_1 ein Rest mit mehr als zwei C-Atomen und R_2 mit mehr als einem C-Atom sein, damit die blutzuckersenkende Eigenschaft erhalten bleibt. Abgesehen von dieser Forderung können diese Reste R_1 und R_2 vielfach variiert werden.

Bei der Erarbeitung der Regeln für die Konstitution für die Sulfonylharnstoffe wurde R_2 allgemein als n-Butylrest angenommen und R_1 nach folgenden Regeln variiert, R_2 dabei nicht weiter beachtet.

Als erstes ist wirksam ein nicht substituierter oder einfach, zwei- oder dreifach substituierter Phenylrest, wenn die Substituenten Alkyl- bzw. Alkoxyreste mit einem bis sechs C-Atomen sind. Die Wirksamkeit bleibt erhalten, wenn der Benzolkern mit Halogenen substituiert ist. Durch Einführung einer

para-Amino-Gruppe bleibt außer dem blutzuckersenkenden Effekt auch die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilylgruppierung erhalten. Der Benzolkern kann auch mit einem Alkylrest und mit Halogenen oder einer Aminogruppe kombiniert substituiert sein. Die Einführung von Halogenen in die Seitenkette erhöht die Toxizität. Nicht wirksam ist hingegen ein mit Hydroxylgruppen oder Carboxylresten bzw. deren Estern oder Amiden substituierter Phenylrest. Verloren geht ebenfalls die blutzuckersenkende Wirkung bei Einführung von NO_2-Gruppen.

Wirksam: Unwirksam:

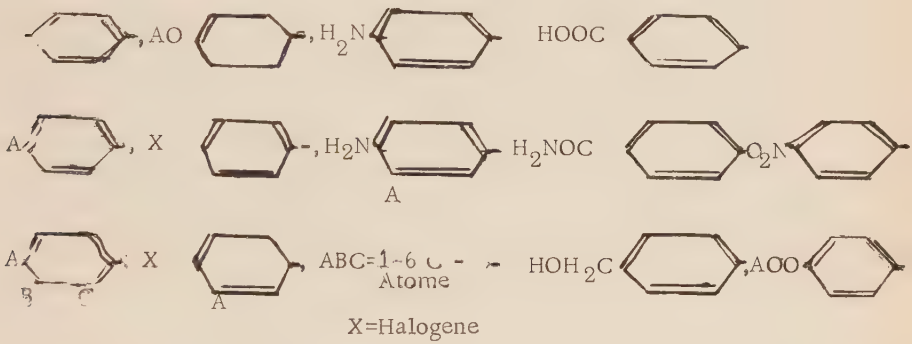


Tabelle 2

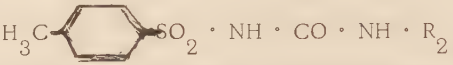
Anstatt der genannten, verschiedenen, substituierten Phenylreste kann man auch aliphatische und cyclophatische Reste als R_1 einführen. Es ergaben die pharmakologischen Untersuchungen aber, daß derartige Reste mindestens zwei und nicht mehr als sechs bis acht C-Atome enthalten müssen, damit eine blutzuckersenkende Wirkung erzielt werden kann. Phenylalkyle sind als Rest wirksam, wenn der Alkylanteil zwei bis vier C-Atome enthält. Geringere Wirksamkeit zeigen die Phenylalkyläther. Phenylmethan-Sulfonylharnstoffe sind wirkungslos.

Als dritte Gruppe kommen die Sulfonylharnstoffe mit verschiedenen zyklischen Systemen als R_1 in Betracht. Es sind dies: Naphthalin-, Tetralin-, Diphenyl- und Diphenyläther-Sulfonylharnstoffe, nicht aber die Antrachinon-Sulfonylharnstoffe und mit diesen verwandte Verbindungen.

Bei der Verwendung der verschiedenen Heterocyclen als R_1 konnte noch keine feste Regel gefunden werden. Ein Teil, wie z.B. Benzthiazol-Sulfonyl-

harnstoff oder Thiophen-Sulfonylharnstoff wirkt blutzuckersenkend, während ein anderer Teil z.B. 4-Phenyl-Thiazol-Sulfonylharnstoff unwirksam ist.

Zur Besprechung der R_2 Komponente sei nun für R_1 ein p-Tolylrest eingesetzt:



a) am stärksten blutzuckersenkend wirken p-Tolyl-Sulfonylharnstoffe mit aliphatischen und cyclophatischen Resten von drei bis sechs C-Atomen als R_2. Dabei sei noch erwähnt, daß die blutzuckersenkende Wirkung mit zwei C-Atomen beginnt, bei sieben und mehr nachläßt und bei zwölf C-Atomen vollkommen aufhört. Die Reste können einzelne Doppelbindungen enthalten und auch verschieden verzweigt sein, die Einführung von Halogenen in R_2 erhöht nicht die Blutzuckerwirksamkeit, steigert jedoch die Toxizität. Der Ersatz eines Wasserstoffatomes durch eine Sulfhydrilgruppe oder die Einführung einer Disulfidgruppierung führt ebensowenig zu einem Wirkungsverlust wie der Einbau von Äthern oder Thioäthern. Die Einführung einer Hydroxy-Gruppe, eines basischen Restes oder einer Estergruppe in R_2 macht dagegen die Sulfonylharnstoffe wirkungslos.

b) Blutzuckersenkend wirkende Substanzen entstehen auch bei der Verwendung von aromatischen oder heterocyclischen Verbindungen als R_2, diese Substanzen sind in der Regel aber stärker toxisch. Die als Vertreter der substituierten Benzole untersuchten Phenyl-, Tolyl-, p-Methoxy-phenyl-, p-Dimethyl-anilid-Sulfonylharnstoffe waren weniger wirksam und schlechter verträglich. Mit der Einführung von Aryl-Alkyl-Resten im Gegensatz zu Aryloxy-Alkyl-Resten konnte eine bessere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit erreicht werden.

c) Zu erwähnen sind weiter Verbindungen, die eine besondere Form der p-Tolyl-Sulfonylharnstoffe darstellen, bei welchen das Stickstoffatom, das bisher R_2 trug, doppelt mit kurzen aliphatischen Resten substituiert ist.

Zahlreiche weitere Sulfonylharnstoffe und ihnen ähnliche Verbindungsklassen sind außer den genannten untersucht worden. Sie waren bezüglich der Blutzuckersenkung unwirksam. - Jede weitere Änderung im Kern der Verbindung führt zur Unwirksamkeit.

2. Pharmakologische Eigenschaften der Sulfonylharnstoffe

In Tabelle 1, Seite 4 wurden bereits die wichtigsten Präparate der Sulfonylharnstoffe zusammengestellt und ihre chemische Konstitution aufgezeigt.

a) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pharmakologie und Toxizität von BZ 55 und D 860

Der Nachweis von BZ 55 in Serum und Urin läßt sich mit der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939) bringen, oder durch Modifikationen dieser Methode (HÄUSSLER 1956, MOSS 1957). Dabei zeigt BZ 55, als echtes Sulfonamid, nach Diazotierung die typischen Farbreaktionen nach Zugabe eines Kupplungsreagens. Bei D 860 liegen die Verhältnisse etwas anders, da es kein Sulfonamid ist. SPINGLER 1957, FORIST, MILLER, KRAKE und STRUCK 1957, erarbeiteten neue Methoden. Die Foristsche Methode ergibt unsichere Werte (BAIRD und DUNCAN 1957), während die Spinglersche Methode sowohl im Serum wie im Urin nach zahlreichen Autoren zuverlässig arbeitet. Dabei wird D 860 durch Amylacetat in Butylamin verwandelt, dieses reagiert mit Dinitrofluorbenzol und photometrisch kann man das gelbe Dinitranilinderivat bestimmen.

Große praktische Bedeutung hat die Frage der Resorbierbarkeit, da die Medikamente oral verabreicht werden sollen. BZ 55 und D 860 sind relativ schwer wasserlöslich, gut löslich sind aber ihre Alkalisalze. Demzufolge werden diese Substanzen bei Nagetieren, die nur wenig Darmalkali haben, schlecht resorbiert. (D 860 : SCHOLZ und BÄNDER 1956, BÄNDER, HÄUSSLER und SCHOLZ 1957; BZ 55 : M.A.ROOT 1957). Karnivoren haben, ebenso wie der Mensch, ausreichend Darmalkali zur Verfügung und so ist bei Hunden wie auch bei Ratten und Kaninchen mit ausreichender Alkalizufuhr die Resorption aus dem Darmkanal vollständig, was man bei Untersuchungen mit S^{35}-markiertem D 860 fand (BÄNDER und SCHOLZ, MILLER, KRAKE, VAN DER BROOK und REINEKE 1957). Da sowohl D 860 als auch BZ 55 durch die Galle ausgeschieden werden, lassen sich die Substanzen nicht im Stuhl nachweisen, sie machen folglich einen enterohepatischen Kreislauf durch (BÄNDER und SCHOLZ, PELLEGRINI 1956, QUATTRIN, JACONO und BRANCACCIO, SÜDHOF und Mitarbeiter 1958).

Über die Verteilung von D 860 im Organismus fanden WICK, BRITTON und GRABOWSKI 1956, daß es sich bei eviscerierten und nephrektomierten Tie-

ren nur im Extracellulärraum verteilt. Dem entspricht die Beobachtung von BÄNDER und SCHOLZ (1956), daß S^{35}-markiertes D 860 nur im Blut, in der Galle und im Urin gefunden wurde. Es fand keine Anreicherung in irgend einem Organ statt. Vom Übertritt der Substanz in die Galle kann man aber schließen, daß sie in die Leberzelle einzudringen vermag. S^{35}-markiertes BZ 55 fanden, außer im Urin, in sehr hoher Konzentration in der Leber von Kaninchen GUCLIELMI und ZUCCONI. Sie konnten nach einmaliger Injektion von BZ 55 nach 3 und 6 Stunden zehnfach höhere Konzentration in der Leber als in anderen Organen und im Blut beobachten.

Nach den ausführlichen Untersuchungen von QUATTRIN, JACONO und BRANCACCIO (1957) hat BZ 55 bei Kaninchen und Meerschweinchen einen etwas größeren Verteilungsraum, wie ja die relativ hohen Organkonzentrationen zeigen. Darauf basierend wurde auch beim Menschen für BZ 55 ein doppelt so großer Verteilungsraum wie für D 860 bestimmt (STOWERS, MAHLER und HUNTER 1958).

Ungefähr 50 bis 60 % des im Plasma bestimmten BZ 55 ist beim Kaninchen wie beim Menschen an Eiweißkörper gebunden (QUATTRIN, JACONO und BRANCACCIO 1957). Auch D 860 ist beim Kaninchen zu etwa 40 bis 50 % an das Serumalbumin gebunden (WITTENHAGEN, MOHNIKE und LANGENBECK). Über die Festigkeit dieser Verbindung ist nichts bekannt, wegen der kurzen Halbwertzeit kann sie aber nicht bedeutend sein.

Der Abbau von D 860 und BZ 55 führt im Organismus zu Substanzen, die nicht mehr blutzuckersenkend wirken. BZ 55 wird acetyliert (ACHELIS und HARDEBECK, M.A. ROOT 1957), wobei erhebliche quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Spezies bestehen. Der konjugierte Anteil im Blut ist beim Kaninchen hoch und bei Hund und Affe jedoch niedrig (M.A. ROOT 1957). Auch beim Menschen findet sich BZ 55 größtenteils als freies Sulfonamid im Serum (FRANKE und FUCHS, ACHELIS und HARDEBECK, KLAUS und STRIPECKE). D 860 wird bei verschiedenen Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte) und beim Menschen in para-Stellung carboxyliert (WITTENHAGEN, MOHNIKE, DORFMÜLLER 1956, LOUIS und Mitarbeiter, WITTENHAGEN, MOHNIKE und LANGENBECK). Die entstehende Carbonsäure soll sogar leicht blutzuckersteigernd wirken (ADAMI, LARDARUCCIO und CARDANI). Eine Ausnahme bildet der Hund, bei dem die n-Butyl-Gruppe des D 860 abgespalten wird und das Abbauprodukt ist dann p-Toluolsulfonylharnstoff und p-Toluolsulfonamid. Nach CREUTZFELDT und SÖLIG findet die Oxydation des D 860 lediglich in der Leber statt und nicht wie manche Autoren früher meinten in der Muskulatur.

Ausgeschieden werden die veränderten und nichtveränderten Sulfonylharnstoffe vollständig durch die Nieren, dabei ist das Verhältnis zwischen unverändertem und konjugiertem bzw. abgebautem Anteil bei einzelnen Spezies und einzelnen Individuen außerordentlich verschieden. Das gleiche gilt für die Eliminationsgeschwindigkeit. Es wird das BZ 55, das ja im Organismus acetyliert wird, langsamer eliminiert als D 860, das bei vielen Spezies zu Carbonsäuren carboxyliert wird. Beim Hund erfolgt die Ausscheidung noch langsamer, da bei ihm ja der Abbaumechanismus ein anderer ist.

Die Dosiswirkungsrelation beim Tier wurde für BZ 55 von ACHELIS und HARDEBECK, MOHNIKE und HAGEMANN sowie M.A. ROOT (1957) und für D 860 von BÄNDER, HÄUSSLER und SCHOLZ, DULIN, MORLEY und NEZAMIS, HASSELBLATT und BASTIAN, sowie HASSELBLATT und BLUDAU sorgfältig studiert. Die Höhe des Plasmaspiegels läuft parallel der oral oder i.v. verabreichten Sulfonylharnstoffdosis. Die Blutzuckersenkung beginnt bei einem Plasmaspiegel von 10-20 mg %. Interessant war die Beobachtung, daß sich bei BZ 55 bei Kaninchen nur in einem bestimmten Bereich eine positive Dosiswirkungsbeziehung ergab (50 bis 250 mg/kg i.v.), wogegen höhere Dosen eine Blutzuckersteigerung bewirkten und kleinere Dosen unwirksam waren. Das gleiche fand man auch bei Untersuchungen an Ratten. Die Abnahme der Blutzuckerwirkung bei höherer Dosierung führt man auf toxische Nebenwirkungen und Reizung des adrenergischen Systems zurück. Die Dauer der Blutzuckerwirkung hängt von der Geschwindigkeit der Acetylierung und der Ausscheidung ab. Kaninchen acetylieren rascher als Hunde und zeigen deshalb kürzere Blutzuckersenkungen.

Für D 860 ist die beste Dosiswirkungsbeziehung ebenfalls nur in einem bestimmten Dosisbereich, der größenordnungsmäßig bei verschiedenen Spezies verschieden ist. Beim Hund liegt sie bei 5 bis 100 mg/kg, beim Kaninchen zwischen 50 und 500 mg bei einmaliger, oraler Dosis, bzw. zwischen 6 bis 72 mg/kg/Std. bei i.v. Dauertropfinfusion, bei Ratten zwischen 100 und 250 mg/kg D 860 oral, bei der Maus besteht zwischen 250 mg und 500 mg/kg s.c. eine gradlinige Dosiswirkungskurve, gemessen an der Zahl der krampfenden Tiere (HASSELBLATT und BASTIAN 1958). Wurde die jeweilige Dosis überschritten, trat eine Abnahme der blutzuckersenkenden Wirkung auf, die im toxischen Bereich wie beim BZ 55 zur Blutzuckersteigerung führte. Die Plasmahalbwertzeit für D 860 beträgt bei Kaninchen etwa 5 Stunden, bei Hunden 24 Stunden.

Hinsichtlich ihrer bakteriostatischen Eigenschaften unterscheiden sich D 860 und BZ 55 grundlegend. BZ 55 wirkt gegenüber grampositiven und gramnegativen Keimen, besonders gegen Ruhr-, Enteritis- und Colibakterien (ORTEL und MOHNIKE), während D 860 nur eine ganz geringfügige, therapeutisch bedeutungslose Wirkung gegen grampositive Keime zeigt. In seiner carboxylierten Form ist D 860, wie auch das acetylierte BZ 55 ohne jeden bakteriostatischen Effekt. Bei infizierten Mäusen wird die Tetracyclinwirkung durch gleichzeitige Gabe von D 860 nicht beeinflußt (LEWIS).

Bei der Beurteilung der akuten Toxicität der Sulfonylharnstoffe muß man streng unterscheiden zwischen echter Toxicität und den hypoglycämischen Reaktionen, die kein eigentlicher toxischer Effekt sind.

Echte hypoglycämische Krämpfe sind nicht die Regel bei Steigerung der Sulfonylharnstoffdosis, treten sie aber auf, so sind sie durch Gaben von Glucose leicht zu beheben. Hypoglycämische Krämpfe wurden bei Kaninchen nach oraler (nicht i.v.) Gabe von BZ 55 sowie nach oraler und subcutaner Gabe von D 860 bei Kaninchen und Subcutangaben von D 860 bei Mäusen beschrieben. Meist kommt es bei Überschreitung einer bestimmten Grenzdosis zur adrenergischen Gegenregulation, die der Blutzuckersenkung entgegenwirkt und infolgedessen bleibt der hypoglycämische Schock aus. Bei Ratten, Hunden, Katzen und Kröten mit vorhergegangener Nebennierenextirpation bewirken schon kleine Mengen von BZ 55 oder D 860 eine rasche und schwere Blutzuckersenkung mit hypoglycämischen Schockwirkungen. Es dürfte sich bei der Adrenalinwirkung nicht um einen Prozeß handeln, der sich in der Leber abspielt, da die Sulfonylharnstoffe zu einer Leberglycogenvermehrung führen und nicht wie das Insulin zu einer Abnahme des Leberglycogens. Wahrscheinlich handelt es sich um einen peripheren Effekt, eventuell um die Aktivierung der Muskelphosphorylase (CREUTZFELDT und SÖLING). Die adrenergische Gegenregulation kommt wahrscheinlich allein reaktiv auf eine Blutzuckersenkung hin in Gang, weil hohe Insulindosen ja auch bei intakten Tieren zu hypoglycämischen Schocks führen. Die pharmakologischen und morphologischen Untersuchungen von BÄNDER (1958) sprechen vielmehr dafür, daß es sich um einen direkten Angriff des D 860 am Nebennierenmark handelt. Dazu kommt noch, daß durch toxische Dosen sicher auch zentrale Reaktionen ausgelöst werden. Es kommt beim akuten Toxicitätsversuch, bei normalen und erhöhten Blutzuckerwerten, zu Krämpfen (SCHOLZ und BÄNDER, MOHNIKE und HAGEMANN 1956, ANDERSON, WORTH und HARRIS) sonst ist das Vergiftungsbild nach BZ 55 und D 860 aber uncharakteristisch. Der Tod tritt schließlich durch Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums

ein. Eine direkte Wirkung hoher Dosen D 860 auf das Rückenmark wurde bei der genaueren Überprüfung der neuromotorischen Funktionen bei Katzen beobachtet (GERSTENBERG, HASSELBLATT und SCHMIDT). Die LD 50 von BZ 55 beträgt für die Maus: i.v. 1,9 g/kg, s.c. 2,6 g/kg und oral 3,5 g/kg; für die Ratte: i.v. 1,0 g/kg und oral 1,03 g/kg. Die LD 50 des D 860 beträgt für die Maus: i.v. 0,6 g/kg, s.c. 0,75 g/kg und oral 2,5 g/kg; für die Ratte: oral 4,0 g/kg. Die histologische Untersuchung akut vergifteter Tiere ergab keine spezifischen Veränderungen.

Chronische Toxicitätsversuche wurden an Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen durchgeführt. Man gab den Tieren bis zur zehnfachen der beim Menschen üblichen Dosis und diese bis 9 Monate lang (ACHELIS und HARDEBECK, von HOLT, KRACHT, KRÖNER und von HOLT 1956, ANDERSON, WORTH und HARRIS, CREUTZFELDT und FINTER 1956, CREUTZFELD und WELTE, BÄNDER, HÄUSSLER und SCHOLZ, BÄNDER 1959). Das normale Wachstum wurde nur bei hohen Dosen gehemmt, bei denen dann gleichfalls eine Gewichtsabnahme zu beobachten war.

Bei Organveränderungen, die nur in chronischen Tierversuchen zur Beobachtungen kamen und nichts mit dem Wirkungsmechanismus zu tun haben, sei als erstes die Leber genannt. In den meisten chronischen Versuchen mit BZ 55 und D 860 wurden keine morphologischen Leberveränderungen beobachtet. Bei höheren Dosierungen sah man gelegentlich feintropfige bis mitteltropfige Verfettungen bei Fütterungsversuchen an Ratten. Wesentliche Veränderungen traten aber beim Hund auf. Man fand eine Abnahme des Bromsulfalein-Clearance nach D 860 beim Hund. SIREK, LOGOTHETOPOULUS und BEST fanden bei normalen Hunden Lebervergrößerung und Leberveränderung im Sinne cytoplasmatischer Einschlüsse und Gallethromben, und dies schon nach Dosen von 30 mg/kg bei chronischer Verabreichung. Pankreaslose Hunde tolerierten die Sulfonylharnstoffe sehr schlecht, was sicher seinen Grund in der Leberschädigung haben dürfte. Nach langfristigen Gaben von BZ 55 und D 860 konnte man beim pankreaslosen Hund Fettleber, Ikterus, pathologische Bromthaleinretention, verminderte Prothrombin- und Albuminsynthese beobachten. Einige Tiere starben an Hämorrhagien, und diese Veränderungen traten trotz gleichzeitiger Gabe von Insulin auf. Es muß demzufolge ein Unterschied zwischen der Leber des pankreaslosen und dem normalen Hund bestehen, da die auffallenden Veränderungen ja nicht beim normalen Hund zu beobachten sind. Da man annimmt, daß D 860 beim Hund anders abgebaut wird als beim Menschen und bei anderen Spezies (MOHNIKE, WITTENHAGEN und LANGENBECK) wäre es möglich, daß beim Hund während des Sulfonylharnstoffabbaus noch toxische Zwischen-

produkte entstehen, die die oben erwähnten Leberbefunde verursachen könnten (CREUTZFELDT und SÖLING).

Auch bei der Niere wurden von vielen Autoren keine morphologischen Nierenveränderungen nach BZ 55 und D 860 beschrieben. Vereinzelt wurden Tubulusschädigungen beim Kaninchen beobachtet. KRACHT, von HOLT und von HOLT sahen nach 7monatigen Gaben von BZ 55 bei Ratten in den Lichtungen und in den Epithelien der Hauptstücke grobkörnige, bräunliche Kristalle angehäuft. Am pankreaslosen Hund beschrieb SCHAMBYE (1957) stärkere degenerative Nierenveränderungen nach BZ 55 und D 860.

Bei der Schilddrüse führte eine langfristige und hochdosierte Behandlung zur Vergrößerung und morphologischen Aktivierung der Schilddrüse von Ratten und Hunden. Besonders das BZ 55 wirkt hier wie ein mildes Thyreostaticum, dem Thiourazil ähnlich. Das D 860 zeigt kaum einen Effekt in dieser Richtung. Die Ausbildung eines Kropfes läßt sich durch Jodgaben verhindern (BROWN und SOLOMON). Beim Menschen ist die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion bei therapeutischen Dosen bedeutungslos (Mc GAVACK und Mitarbeiter 1957).

Dem deutlichen thyreostatischen Effekt des BZ 55 entsprechend beobachteten KRACHT, von HOLT und von HOLT bei ihren 7 Monate lang mit BZ 55 gefütterten Ratten zahlreiche vacuolisierte polygonale β-Zellen der Hypophyse (die man auch Thyreoidektomiezellen nennt). Die übrigen Zellen der Hypophyse waren normal ausgebildet und konfiguriert.

Zu Beginn der Behandlung mit BZ 55 kann man an der Nebennierenrinde eine leichte Aktivierung beobachten (KRACHT und RAUSCH-STROOMANN), die aber im weiteren Verlauf sich wieder verliert; höchstens eine leichte Involution mit Rindenverschmälerung bleibt zurück.

Bei Kaninchen, Ratten und Mäusen tritt bei einmaliger Gabe von D 860 und BZ 55 nach 6 und 12 Stunden eine Degranulation und Vacuolisierung der adrenalinbildenden Zellen des Nebennierenmarkes auf. Es ist dies teils reaktiv bedingt, da diese Veränderungen der Blutzuckersenkung parallel gehen, zum anderen ist es sicher ein direkter Angriff des D 860 an den Markzellen, weil diese Zellveränderungen bei Kaninchen bereits 20 Minuten nach der Gabe von D 860, also vor dem Beginn der Blutzuckersenkung, auftreten. Bei länger dauernden Untersuchungen waren am Nebennierenmark keinerlei Veränderungen erkennbar.

Am auffälligsten von allen Organveränderungen waren die Beobachtungen an den Keimdrüsen. Bei 7 monatiger Zufuhr von BZ 55 bei Ratten sah man eine beginnende Atrophie der Samenkanälchen, nach einjähriger Behandlung schwere Hodenatrophie, die primär tubulär zu deuten ist, bei der aber auch die Leydig-Zellen betroffen sind. Auch Störungen der Schwangerschaft sind beschrieben worden, wenn BZ 55 vom ersten Tag der Gravidität an gegeben wurde und der Grund der Schwangerschaftsirritationen sind sicher Nidationsstörungen. Bei D 860 konnte man ähnliche Erfahrungen nicht sammeln. BÄNDER und SCHOLZ (1956) konnten in Generationsversuchen keinen Einfluß des D 860 auf die Zahl der Rattenjungen nachweisen, bei BZ 55 sahen viele Untersucher an Ratten in den ersten 12 Tagen der Schwangerschaft gehäuft Aborte und Mißbildungen. Die Mißbildungen bei hohen Dosen von BZ 55 (600 bis 900 mg/kg) betrafen in erster Linie die Augen und zwar waren 25 % aller lebenden Jungen betroffen. Die Blutzuckersenkung dürfte für diese Veränderung nicht verantwortlich gemacht werden, da hohe Insulindosen unter gleichen Bedingungen derartige Mißbildungen nicht erzeugen. Es wurden andere blutzuckersenkende Sulfonamide in dieser Richtung untersucht, da nichtblutzuckersenkende Sulfonamide in gleicher Dosierung keine teratogenen Eigenschaften zeigten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen ergaben 2 % Mißbildungen bei den Jungen nach D 860, während nach p-Aminobenzol-sulfamido-tertio-butyl-Thiazol, einem Glybuthiazol, das nur in Frankreich hergestellt wird, gar keine Mißbildungen auftraten. Es scheint daher BZ 55 in hoher Dosierung besondere teratogene Eigenschaften zu besitzen. Es sei noch erwähnt, daß BZ 55 das Wachstum verschiedener Transplantationstumoren bei Tieren hemmt, was wiederum nicht mit der Blutzuckersenkung allein erklärt werden kann, da ähnliches bei Depot-Insulin nicht zutrifft.

Neben diesen beiden wichtigsten, oral wirksamen Antidiabetika aus der Sulfonylharnstoffreihe sollen auch noch BH 104 und Chlorpropamid erwähnt werden, die genauer daraufhin untersucht wurden, ob sie nicht Vorteile gegenüber den schon im Handel befindlichen Präparaten aufweisen.

BH 104, ein klinisches Versuchspräparat aus der Sulfonylharnstoffreihe (C.F. Boehringer und Soehne, Mannheim), ist im akuten Versuch toxischer als BZ 55, aber beim Menschen mindestens achtfach wirksamer, wodurch mit einer größeren therapeutischen Breite zu rechnen ist. Die gefundenen akuten Toxizitäten liegen höher als die therapeutisch verwendeten Dosierungen, so daß sie praktisch nie erreicht werden. Im chronischen Versuch konnten bisher bei einer Dosierung von 50, 100 und 250 mg/kg über 20 Wochen bei Ratten keine pathologischen Veränderungen des Blutbildes, des Leberstatus und im histologischen Befund

beobachtet werden. Nach i.v.-Gabe von BH 104 an seit 16 Stunden nüchternen Kaninchen sah man, daß 2 mg/kg schon eine signifikante Blutzuckersenkung verursachten, während beim BZ 55 200 mg/kg benötigt werden. Nach peroraler Gabe erzielte man mit 5 mg/kg BH 104 (BZ 55 500 mg/kg) eine Blutzuckersenkung, die 35 - 40 % betrug und 8 Stunden anhielt. Diese Ergebnisse aus den Tierversuchen stimmen mit den Untersuchungen am Menschen überein, wo sich diese Wirksamkeitssteigerung, wenn auch abgeschwächt, ebenfalls zeigt. Hinsichtlich des wirksamen Blutspiegels unterscheidet sich BH 104 sehr von BZ 55 und D 860. Um eine Blutzuckersenkung herbeizuführen, braucht man von BZ 55 einen Blutspiegel von 10 - 15 mg %, bei D 860 einen solchen von 6 - 10 mg % und von BH 104 genügt ein Blutspiegel von 1 mg %. Die Halbwertzeit von BH 104 beträgt durchschnittlich 13 Stunden (bei BZ 55 40 Stunden, bei D 860 3- 8 Stunden). Der Abbau der Substanz geschieht durch Veränderung an der Methylgruppe des Cyclohexanringes, wodurch eine Carbonsäure als Hauptausscheidungsprodukt entsteht, dieses wird im wesentlichen im Harn ausgeschieden. Es wird die Substanz auch in hohen Dosen kaum verändert ausgeschieden. In geringer Menge tritt noch ein zweites Abbauprodukt auf, wobei es sich nach papierchromatischen Untersuchungen wahrscheinlich um die Vorstufe der genannten Carbonsäure, also die entsprechende Hydroxyverbindung handelt. Die bisherigen, klinischen Erfahrungen mit BH 104 zeigten, daß die Substanz von den Patienten gut vertragen wird; die Erhaltungsdosis beträgt 100 - 200 mg täglich, nachdem mit einer etwas höheren Anfangsdosis die Behandlung begonnen wurde.

Heute weiß man, daß BH 104 bei einer Dosierung von 100 bis 400 mg täglich ein wirksames und verträgliches, orales Antidiabetikum ist, im Vergleich zu den bereits im Handel befindlichen Sulfonylharnstoffen bietet es aber keine Ausweitung der Indikation und wirkt auch nicht bei Patienten, bei denen eine Einstellung mit den anderen Präparaten nicht gelingt, bzw. erfolglos bleibt. Bei der klinisch experimentellen Prüfung von BH 104 war der Verdacht einer lebertoxischen Wirkung, auf Grund eines Anstiegs der Transaminasen (SGOT, SGPT), gegeben.

Eine weitere Substanz aus der Sulfonylharnstoffreihe, die im Bezug auf die Blutzuckersenkung eine gewisse Bedeutung erlangt hat, ist das den klassischen Sulfonamiden verwandte P 607 (Chlorpropamid, Pfizer-International N.Y.). Es ist durch Abwesenheit einer Aminogruppe am Benzolring vom BZ 55 verschieden und hat deshalb auch keine Sulfonamid-Eigenschaften mehr. Die Aminogruppe ist durch ein CL-Atom am Ring ersetzt und die Seitenkette ist um ein C-Atom kürzer. Die Löslichkeit des P 607 ist im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetica sehr gut.

Die tierexperimentellen Untersuchungen von Mary A. ROOT et al. dienten der Klärung der Frage nach der akuten Toxicität. Die orale akute Giftigkeit des Chlorpropamid ist schwer zu beurteilen, weil eine Dosis, die eine schwere Hypoglycämie verursacht, durch ihre starke Wirkung das Tier töten kann. Die ungefähre LD_{50} (LD_{50} bei Chlorpropamid: Mäuse oral: 0,721 g/kg; Mäuse i.v.: 0,613 g/kg; Ratten oral: 0,92 g/kg) liegt höher als die des Tolbutamid und Carbutamid, was darauf hin deuten kann, daß Chlorpropamid bei stärkerem hypoglycämischem Effekt toxischer ist als die anderen beiden Verbindungen. Die chronische Verabreichung an normale Hunde verursachte keine Abnormitäten.

Als häufigst beobachtete Nebenwirkung sah man Auftreten von Arzneimittelxanthemen und Alkoholintoleranz (E. TOLOMELLI und L.BACCI). E. TOLSTOI, der über ausgedehnte klinische Beobachtungen mit Chlorpropamid verfügt, ist der Ansicht, daß bei Chlorpropamid kein Verhältnis zwischen Chlorpropamid-Blutspiegel und der hypoglycämischen Wirkung der benutzten Dosis besteht. Für eine bestimmte Gruppe von diabetischen Patienten schlägt er eine Chlorpropamidtherapie vor, da sie mitunter ermöglicht, daß diabetische Patienten eine normale Diät essen, zuckerfrei bleiben und ihre Gewicht konstant halten, während dies ohne Chlorpropamid nicht möglich gewesen wäre. S. PALMAS untersuchte eine große Zahl von mit Chlorpropamid behandelten Patienten (110 Patienten mit verschiedenen Formen von Diabetes mellitus) und konnte erkennen, daß die besten Ergebnisse die Patienten mit einem floriden, sthenischen Diabetes zeigten. Die Resultate waren bei 71 Fällen positiv (64,54%), teilweise erfolgreich bei 9 Patienten (8,1 %) und negativ in 30 Fällen (27,27%). Die verwandten Dosen lagen bei 0,25 bis 0,75 g/Tg.

Von G. BROWN und Mitarbeitern werden Leberschädigungen nach Chlorpropamid beschrieben, die sich in einem pathologischen Ausfall der Leberfunktionsproben (Erhöhung der alkalischen Phosphatase und vermehrte Retention von Bromsulfalein) und Ikterus äußern, gleichzeitig werden aber nur geringe Veränderungen bei der Biopsie gefunden. Bei allen Fällen kam es zur vollständigen Erholung nach Absetzen des Medikamentes. Nach Meinung von BROWN tritt die Schädigung bei Dosen von mehr als 0,5 g/Tg häufiger auf, deshalb sollte möglichst immer in den ersten 6 Wochen die alkalische Phosphatase kontrolliert werden. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen beschreibt B. KNICK, daß unter Chlorpropamidbehandlung kein schädlicher Einfluß auf die Leberfunktion, sowohl bei Stoffwechselgesunden, bei Diabetikern, als auch bei nichtdiabetischen Patienten mit chronischer Leberschädigung zu sehen war. Außerdem interessierte bei den gleichen Untersuchungen die Bestimmung der

minimalen Erhaltungsdosis. Zu Beginn der Behandlung wurden für 3 - 4 Tage 1 g Chlorpropamid pro Tag gegeben, im Anschluß daran erfolgte die Reduzierung der Dosis auf das möglichst niedrigste therapeutische Niveau. Ein zufriedenstellendes Gleichgewicht wurde bei einer Dosis von 250 mg/Tg erreicht. Nebenwirkungen sah man bei Dosen von 1 g/Tg oder weniger nicht. Bei höheren Dosen traten mitunter Nausea, Völlegefühl und unangenehme Sensationen im Oberbauch auf. Nebenwirkungen auf das Blut, die Haut oder das Nervensystem wurden nicht beobachtet (CREUTZFELDT und SÖLING).

Von Wichtigkeit ist noch zu wissen, in welcher Beziehung die Sulfonylharnstoffe zu anderen Medikamenten stehen und wie sie sich pharmakologisch beeinflussen. Der antidiuretische Effekt des Adiuretins wird bei der Ratte durch BZ 55 und D 860 aufgehoben. Bei den mit D 860 vorbehandelten Ratten war bei 60 % der Nachschlaf nach einer Evipannarkose verlängert. Im pharmakologischen Test mit D 860 erschienen die Wirkung von Acetylcholin, Histamin, Bariumchlorid und Papaverin auf den Darm nicht beeinflußt, wie auch die Reaktion des Uterus auf Histamin und Ergotamin und die Adrenalinkontraktion der Samenblasen durch D 860 unverändert waren. Bei den Versuchen an Tieren, ob die Sulfonylharnstoffe eventuell einen "Antabuseffekt" zeigen würden, ob sie eine Wirkung auf die Alkoholdehydrogenase haben können, ergab sich kein Anhalt für den Beweis dieser Vorstellungen. Die Geschwindigkeit, mit der i.v. verabreichter Alkohol aus dem Blut von mit BZ 55 behandelten Hunden verschwindet, erwies sich unbeeinflußt. Der Blutspiegel von Acetaldehyd und Brenztraubensäure differierte nach Alkoholgabe mit und ohne BZ 55-Vorbehandlung nicht sehr.

Bekannt ist, daß Diäthylbarbitursäure (Veronal) und Chlorpromazin (Megaphen) die Blutzuckersenkung nach D 860 hemmen, während die Insulinhypoglykämie durch diese Stoffe nicht beeinflußt wird (OPITZ und LOESER). Ebenfalls ungeklärt ist der potenzierende Effekt, den eine Vorbehandlung mit Thyroxin auf die durch D 860 bedingte Blutzuckersenkung bei Ratten zeigt, während sich die Abschwächung der D 860-Hypoglycämie durch eine Glucocorticoidvorbehandlung bei Kaninchen und Ratten mit einer Überbelastung der B-Zellen im Sinne eines Steroiddiabetes erklären läßt (LAZARUS und VOLK 1958, PASCHKIS, RUPP und JASOVSKY). Dem Verhalten nebennierenrindenloser Tiere gleicht die verstärkte Blutzuckersenkung nach D 860 der Vorbehandlung der Kaninchen mit Dihydroergotamin, was auf Blockierung der Adrenalinproduktion beruhen kann.

b) Klinische Beobachtungen mit BZ 55 und D 860 beim Menschen

Zum Thema Plasmaspiegel, Abbau und Ausscheidung des BZ 55 beim Menschen sei gesagt, daß BZ 55 sehr gut aus dem Darm resorbiert wird. Im Blut kommt es zu 85 bis 97 % als nicht acetyliertes Sulfonamid vor (FRANKE und FUCHS, ACHELIS und HARDEBECK, RIDOLFO und KIRTLEY, KLAUS und STRIEPECKE, STEWART, WOLFF und CROWLEY). Die Hälfte etwa davon sind an Plasmaeiweißkörper gebunden (Albumine). Der Verteilungsraum beträgt nach KLAUS und STRIPECKE 7 - 11 l., nach STOWERS und Mitarbeiter 23,8 l. Nach einmaliger Gabe von 2 - 3 g BZ 55 wurde ein Plasmaspiegel von 10 - 15 mg % erreicht. Die Bestimmung der Plasmahalbwertzeit ergab keinen klaren Wert, da die Untersuchungsergebnisse zwischen 6 - 89 Stunden schwanken. Die mittlere Halbwertzeit liegt nach den meisten Untersuchungen aber ungefähr bei 40 Stunden. Bei länger dauernder Behandlung liegt der Plasmaspiegel zwischen 6 und 20 mg %, bei Tagesdosen von 3,0 g noch darüber. Eine Verdoppelung der Dosis bewirkt aber nur eine Plasmaspiegelerhöhung von 5 - 6 mg %. Die tubuläre Rückresorption beträgt 90 - 95 %. Wie auch beim Tier, wird BZ 55 beim Menschen acetyliert und 35 % des gesamten, ausgeschiedenen Sulfonamids sind im Urin in acetylierter Form zu finden. Die Ausscheidung im Stuhl soll dagegen nur 5 - 8 % betragen. Die höchsten Konzentrationen von BZ 55 werden nicht im Serum gefunden, sondern in der Galle, was ja den Schluß auf einen enterohepatischen Kreislauf zuläßt (QUATTRIN und Mitarbeiter 1957).

Noch viele Tage nach Absetzen des BZ 55 kann man dieses noch in Blut und Urin nachweisen. Bei Patienten mit einer Nephrosklerose wurden bis zur vollständigen Eliminierung 11 Stunden benötigt, bei einem anurischen Patienten blieb der Blutspiegel nach i.v. Injektion von BZ 55 über die Beobachtungszeit von 50 Stunden konstant (STOWERS und Mitarbeiter). Zwischen Glomerulusfiltrat und BZ 55-Clearance besteht aber keine enge Beziehung, da nur bei starker Verminderung des Glomerulusfiltrates der Clearance abnimmt. Die frühere Meinung, daß bei Insulinmangeldiabetes das Versagen der Sulfonylharnstofftherapie auf einen ungenügenden Sulfonamidblutzuckerspiegel zurückzuführen sei, ist heute widerlegt, da viele Untersucher nachgewiesen haben, daß auch der jugendliche Diabetiker einen genügenden BZ 55-Spiegel erreichen kann.

MOELLER und HÜMMER sowie MOELLER untersuchten genauer den Zusammenhang zwischen Glomerulusfiltrat und den Einstellungsergebnissen. Sie fanden, daß bei einem Glomerulusfiltrat über 130 cm^3/min. (gemessen mit

der endogenen Kreatininclearance) niemals eine befriedigende Einstellung zu erreichen war. Gute Ergebnisse zeigt eine Einstellung bei einem Glomerulusfiltrat, das unter 110 cm^3/min. lag. Es ergab sich somit, daß die Diabetiker, die gut auf eine Therapie ansprachen, eine niedrige BZ 55-Clearance (unter 2,0 cm^3/min.) besaßen. Bei Diabetikern, die schlecht auf eine BZ 55-Therapie ansprachen, fand sich eine höhere Ausscheidung von BZ 55 im Urin, als bei gut einzustellenden Patienten.

Das D 860 wird ebenfalls sehr gut resorbiert, hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeit gibt es aber erhebliche Unterschiede, die die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls beeinflussen können. Der Abbau des D 860 vollzieht sich wie bei den meisten Spezies, wobei Carbonsäuren entstehen. Im Serum finden sich jedoch fast ausschließlich unverändertes D 860 neben geringen Mengen der Carbonsäure und eventuell auch Hydroxymethylverbindungen. Der Verteilungsraum ist bei D 860 wesentlich kleiner als bei BZ 55 und beträgt 13 l. Nach einmaliger Gabe von 3 - 4 g D 860, werden innerhalb von 3 - 4 Stunden Blutspiegelwerte von etwa 20 - 30 mg % gefunden (PFEIFFER, SCHÖFFLING, STEIGERWALD, DITSCHUNEID und HEUBEL 1957, MOHNIKE und WITTENHAGEN 1957, STOWERS und Mitarbeiter 1958). Bei Leberkranken liegen die Plasmaspiegel der Regel nach niedriger als bei Lebergesunden (SÜDHOF, ALTENBURG und SANDER). Die Plasmahalbwertzeit des D 860 ist viel kürzer als die des BZ 55 und beträgt nur 3 - 8 Stunden. Eine gewisse Gewöhnung scheint auf das Medikament hin einzutreten, da nach längerer Behandlungsdauer die Eliminationsgeschwindigkeit des D 860 gegenüber dem Behandlungsbeginn um 20 % zugenommen hatte. Die D 860-Nüchternblutspiegel lagen mit 7 mg % während einer Dauerbehandlung und somit unterhalb des therapeutisch wirksamen D 860-Blutspiegels, was bei mangelhafter Behandlung die Gabe von zwei täglichen Dosen notwendig macht. Ein maximaler Behandlungserfolg konnte bei einem konstanten D 860-Blutspiegel von 8 - 18 mg % erzielt werden.

Die Ausscheidung des D 860 geschieht hauptsächlich auf dem Harnweg, wo 80 % des verabfolgten D 860 in oxydierter Form wiedergefunden werden. Die so entstandene Carbonsäure kann mit Sulfosalicylsäure oder mit Pikrinsäure grobflockige Niederschläge ergeben, was bei Diabetikern unter einer D 860-Therapie eine Eiweißausscheidung vortäuschen kann. DORFMÜLLER (1956) und WITTENHAGEN (1957) gaben daher Methoden an, mit denen es möglich ist, Eiweiß im Urin auch in Gegenwart von der Carbonsäure des D 860 nachzuweisen. Auch für D 860 kann ein enterohepatischer Kreislauf angenommen werden, da D 860 im Stuhl kaum nachzuweisen ist, jedoch im

Duodenalinhalt und dementsprechend in der unverdünnten Galle in hohen Konzentrationen vorkommt. Untersuchungen über die D 860-Clearance liegen noch nicht vor, wie es beim BZ 55 der Fall ist. STOWERS und Mitarbeiter beobachteten die Halbwertzeiten bei verschiedenen Nierenerkrankungen und erkannten eine Abnahme der Eliminierungsgeschwindigkeit bei Abnahme des Glomerulusfiltrates.

3. a) Sulfonylharnstoffeffekt auf A-Zellen und Glucagonwirkung

Die tierexperimentellen Untersuchungen, besonders die am eviscierten Tier hatten ergeben, daß sich mit D 860 allein kein blutzuckersenkender Effekt an total eviscierten Hunden zeigen ließ, wohl aber bei gleichzeitiger, konstanter Insulininfusion. Damit tauchte schon ein Zusammenhang auf und man wies dem Pankreas, darauf aufbauend, eine entscheidende Rolle im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe zu. Interessant war auch noch die Feststellung, daß bei Infusion von D 860 und BZ 55 in die Pankreasarterie des Hundes man stärkere Blutzuckersenkung fand, als bei Infusion gleicher Dosen in die Femoralvene bzw. bei Injektion des Sulfonylharnstoffes in peripher unwirksamen Dosen noch deutliche Effekte zu erkennen waren.

Von den zwei Zellsystemen des Pankreas sei zuerst der Einfluß der Sulfonylharnstoffe auf die glucagonproduzierenden A-Zellen beschrieben. In den ersten Mitteilungen über BZ 55 wurde die Vermutung geäussert, daß auch die Sulfonylharnstoffe wie das Synthalin und IPTD auf dem Wege einer Schädigung oder zumindest einer Wirkungsbeeinflussung der A-Zellen wirksam werden (ACHELIS und HARDEBECK, FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDTFELDT und OTTO 1955). Diese Ansicht wurde durch morphologische Befunde von FERNER und RUNGE unterstützt. Zahlreiche andere Untersuchungen verliefen jedoch negativ, so daß die Glucagontheorie heute als widerlegt gelten kann. Bei normalen und alloxandiabetischen Kaninchen, bei Ratten, Meerschweinchen, Hunden und Kälbern traten nach kurz- oder langfristigen Gaben von BZ 55 und D 860 keine degenerativen Veränderungen an den A-Zellen auf. Eine bei langfristig mit D 860 behandelten Kaninchen von CREUTZFELDT und FINTER beobachtete Abnahme der A-Zell-Zahl- und -Größe fanden diese Autoren später auch bei insulinbehandelten Kaninchen und vermißten sie bei langfristig mit D 860 behandelten Ratten (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Bei Ratten war die auch für die A-Zellen charakteristische alkalische Phosphatasereaktion nach D 860 unverändert.

Diesen morphologischen Befunden entspricht die Beobachtung, daß die Glucagonaktivität in Pankreasextrakten von Kaninchen und Kälbern nach Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht reduziert ist, nach einigen Autoren sogar zunimmt. Damit entfällt auch die Möglichkeit, daß die Sulfonylharnstoffe die A-Zellen funktionell hemmen. Diese theoretisch von FERNER und RUNGE erörterte Möglichkeit fand zunächst eine Stütze in Befunden von SCHMID und BLOBEL, die eine signifikante Verkleinerung der A-Zellkerne nach 8 tägiger Behandlung mit D 860 bei Ratten sahen. Die Befunde konnten jedoch nicht bestätigt werden. KRACHT, von HOLT und von HOLT beschrieben nach 14 - 21 Tagen BZ 55 bei Ratten unveränderte A-Zellkerne, nach 4 Monaten eine signifikante Zunahme der A-Zellkernvolumina und nach 7 Monaten wieder normale Werte. Beim Kalb sahen PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER und Mitarbeiter 6 Stunden nach D 860-Gabe eine vorübergehende Vergrößerung der A-Zellkernvolumina, die mit einem erhöhten Glucagongehalt des Pankreas einherging. Beide Arbeitsgruppen deuteten ihre Befunde als relative Aktivierung des A-Zellsystems durch die Sulfonylharnstoffhypoglycämie.

Man untersuchte dann auch, ob die Wirkung injizierten Glucagons durch die Sulfonylharnstoffe beeinflußt wird. CREUTZFELDT und FINTER fanden eine leichte Abschwächung der Glucagonhyperglycämie nach hohen Dosen D 860 bei Kaninchen, aber keineswegs eine Aufhebung. Andere Autoren erhoben den gleichen Befund; der Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht sichern.

Die Untersuchungen bei Menschen waren denen der Kaninchen gleich, nach therapeutischen Dosen zeigte sich eine nahezu normale Glucagonreaktion oder eine nur geringe Abschwächung der Hyperglycämie. Diese Befunde machen es unwahrscheinlich, daß der Glucagonabbau durch Sulfonylharnstoffe wesentlich beeinträchtigt wird. Die direkten Messungen des Abbaus von J^{131}-markiertem Glucagon in vivo und in vitro, konnten diese Möglichkeiten ausschließen (BERSON, YALOW, WEISENFELD, GOLDNER und VOLK). Es sei nur erwähnt, daß die Untersuchungen an alloxandiabetischen Tieren, bei denen lediglich die Mehrzahl der insulären B-Zellen verloren gegangen ist, zeigten, daß die Sulfonylharnstoffe bei solchen Tieren völlig wirkungslos sind. Schon durch diese Tatsache ist der Hypothese, daß A-Zellsystem und Glucagon eine Rolle bei der Sulfonylharnstoffhyperglycämie spielen könnten, der Boden entzogen.

3. b) Sulfonylharnstoffwirkung auf B-Zellsystem des Pankreas und Insulininkretion

Die morphologische Analyse des insulären B-Zellsystems im Pankreas ergab den gegenüber negativen Ergebnissen der Untersuchungen über die Morphologie der A-Zellen bemerkenswerte Befunde, die einen wesentlichen Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe darstellen.

Nur wenige Autoren sahen an den B-Zellen nach Sulfonylharnstoffgaben überhaupt keine Veränderung; diesen vereinzelten Befunden stehen jedoch zahlreiche Berichte gegenüber , die zu dem Schluß berechtigen, daß die Sulfonylharnstoffe eine spezifische Wirkung auf das B-Zellsystem haben. Die Veränderung bestehen in einer Degranulation, Kern- und Zellvergrößerung und Erhöhung der Mitosenrate der B-Zellen und schließlich in einer Volumenzunahme des Inselgewebes. Man kann nach den Erfahrungen der Inselphysiologie dies als Ausdruck einer Funktionssteigerung deuten. Wie es zu diesen Veränderungen kommt, ist bisher nicht bekannt.

Für zahlreiche Spezies wurde das Phänomen der B-Zellgranulation nachgewiesen. Bei der Ratte tritt diese Degranulation schon einige Stunden nach einer einmaligen Sulfonylharnstoffgabe ein und läßt sich auch während chronischer Verabreichung nachweisen. Ihr Maximum erreicht die Degranulation nach 3 - 5 tägiger Medikation, später tritt als Zeichen einer Adaptation eine mässige, aber keineswegs völlige Regranulation ein. Dieser Zustand bleibt über viele Monate konstant. Erst nach Absetzen der Sulfonylharnstoffe stellt sich wieder im Verlaufe einiger Tage eine völlige Normalisierung des Granulagehaltes ein. Das Ausmass der Degranulierung und die zur Regranulierung notwendige Zeit ist von der Sulfonylharnstoffdosis abhängig. Es reagieren hypophysektomierte Ratten auf einmalige und chronische Gaben von D 860 mit einer noch größeren B-Zelldegranulation, als gesunde Tiere. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von GUSEK und KRACHT an den B-Zellen von Ratten, die mehrere Wochen BZ 55 und D 860 erhielten, besteht das submikroskopisch-morphologische Substrat einer erhöhten Zellaktivität in einem vermehrten Vorkommen von Golgi-Apparaten, Mitochondrienvergrößerungen und erheblicher RNS-Anreicherung.

Die Befunde bei anderen Tieren sind ungefähr gleichartig. Auffällig sind nur gewisse zeitliche Verschiebungen hinsichtlich des Eintritts

der Degranulation, der Anpassung an die Dauermedikation und der Regranulierung. Bei Kaninchen ist die B-Zelldegranulation erst nach 8 Tagen vollständig, sie bleibt aber über Wochen erhalten, ihr fehlt also die für die Ratte beschriebene Adaptation. Trotzdem läßt sich auch in dieser Zeit eine Blutzuckersenkung nachweisen. Kälber verhalten sich ähnlich wie die Ratten nach einmaliger Gabe von D 860, bei ihnen kommt es, nach einer raschen Degranulation von 24 Stunden, zu einer Regranulation. Dieser Rhythmus wiederholt sich auch bei täglicher Dauermedikation, obwohl der Blutzucker nicht mehr abfällt. Auch beim Hund ist eine B-Zelldegranulation beschrieben worden, lediglich beim Meerschweinchen soll es nicht zu einer Degranulation der B-Zellen nach Sulfonylharnstoffen kommen.

Ebenfalls Speziesunterschiede ergaben sich bei den Untersuchungen, bei denen mit quantitativen Methoden die Größe der B-Zellkerne bestimmt wurde, um so die Zellkernvergrößerung nach Sulfonylharnstoffen nachzuweisen. Bei Ratten kommt es nach mehrtägiger Zufuhr von BZ 55 und D 860 zu einer signifikanten Zunahme der B-Zellkernvolumina, die Monate lang nachweisbar ist. Lediglich SCHMIDT und BLOBEL konnten diese Befunde nicht nachweisen. 3 Stunden nach einmaliger Gabe von D 860 fanden CREUTZFELDT, DETERING und WELTE noch normale B-Zellkernvolumina, während SANDRITTER und Mitarbeiter schon zu diesem Zeitpunkt eine Kernschwellung nachweisen konnten. Bei hypophysektomierten Ratten war es auch im chronischen Versuch trotz der üblichen B-Zelldegranulation zu keiner B-Zellkernvergrößerung gekommen. Beim Kalb beschrieben PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER und Mitarbeiter eine signifikante B-Zellkernvergrößerung, die nach 3 Stunden begann und nach 24 Stunden abgeklungen war, obwohl der D 860-Spiegel zu dieser Zeit noch nicht wesentlich abgefallen war. Diese Kernvergrößerung wiederholte sich täglich bei chronischer Applikation der Sulfonylharnstoffe. Sie ist nach SANDRITTER und Mitarbeiter nicht auf eine einfache Wasseraufnahme (sog. funktionelles Kernoedem), sondern auf ein "Einströmen von Proteinen in den Zellkern" zurückzuführen. Bei Kaninchen ließ sich trotz hochgradiger B-Zelldegranulation nach mehrwöchiger D 860-Behandlung keine Veränderung des B-Zellkernvolumens nachweisen, obwohl diese Spezies auf Cortisongaben mit einer Kernvergrößerung reagiert haben (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE).

Neben der Zellkernvergrößerung wurde auch eine Zunahme der Kernplasmameßstrecken, also des Cytoplasmas bei Ratten nach BZ 55 und D 860 festgestellt.

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit BZ 55 und D 860 wurden weiterhin gehäufte B-Zellmitosen beschrieben (GEPTS, CREUTZFELDT, DETERING und WELTE), die bei längerer Applikation aber vermißt wurden. Durch Vorbehandlung der Tiere mit Colchizin vor der Tötung, zur Arretierung der im Gang befindlichen Mitosen, ließ sich aber auch nach dreiwöchiger Behandlung mit 500 mg/kg BZ 55 und D 860 eine um das Mehrfache gesteigerte Mitoserate nachweisen. Nach JORES und KRACHT ist die Mitosefrequenz nach BZ 55 nur 2 - 4 fach, nach D 860 jedoch um das 10 fache der Norm gesteigert. Diese Befunde konnten von MOSCA, der ebenfalls die Colchizinmethode verwandte, nicht bestätigt werden. MOSCA fand nach 25 - 70 tägiger Behandlung von Ratten mit 1 g/kg D 860 sogar eine Abnahme der B-Zellmitosen. Es ist möglich, daß diese Diskrepanz auf der von MOSCA verwandten, doppelten Menge des Sulfonylharnstoffes beruht.

Bei Beobachtung des Inselvolumens konnten KRACHT und RAUSCH-STROOMANN nach mehrwöchiger Gabe von BZ 55 eine Inselhypertrophie feststellen. Durch quantitative Bestimmungen des Inselvolumens durch ASHWORTH und HAIST sowie GEPTS konnte dieser Eindruck für das BZ 55 gesichert werden. Nach D 860 fand sich bei normalen Ratten noch keine Inselvolumenzunahme. Lediglich bei jungen Ratten kam es zu einem mässigen Anstieg des Inselvolumens, der jedoch statistisch nicht zu sichern war.

Das morphologische Substrat dieser Inselvolumenzunahme ist eine Vergrößerung der vorhandenen Inseln, sowie eine Neubildung von Inseln aus dem Epithel der kleineren Gänge und Schaltstücke; auch eine acinoinsuläre Transformation wird diskutiert. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von GUSEK und KRACHT soll es tatsächlich in der Randzone von Ratteninseln nach Sulfonylharnstoffgaben Acinuszellen geben, die einzelne β-Granula enthalten. Die Hauptrolle bei der Inselgewebsvermehrung dürfte jedoch die mitotische Teilung spielen.

Von gleicher Wichtigkeit wie die morphologischen Befunde sind auch die histochemischen Befunde. Das histochemisch nachweisbare Zink in den Langerhansschen Inseln des Kaninchens nimmt nach Glucoseinjektion rasch ab und ist somit ein empfindlicher Indikator für eine Insulinsekretion. MASKE (1956) fand jedoch trotz Blutzuckersenkung nach einmaliger Gabe von D 860 eher eine Zunahme des Inselzinks und nach 5 bzw. 8 tägiger Dauerbehandlung einen normalen Zinkgehalt der B-Zellen. Dieser Befund ist bemerkenswert. Wenn auch das Kaninchen mit seiner verzögert einsetzenden B-Zelldegranulation nach Sulfonylharnstoffen kein ideales Versuchsobjekt darstellt, so sind die Ergebnisse von MASKE aber ein Hinweis auf eine unterschiedliche Be-

einflussung der B-Zellen durch Glucose als dem physiologischen Stimulans einerseits und den Sulfonylharnstoffen andererseits. LAZARUS (1959) verglich histochemisch die Glucose-6-Phosphatase und die saure Phosphataseaktivität in den degranulierten B-Zellen des Kaninchens nach Cortisonbehandlung und nach Sulfonylharnstoffbehandlung. Während die cortisonbehandelten Tiere in den B-Zellen keine sicheren Veränderungen der Fermentaktivitäten zeigten, ergab sich bei einer gleichartigen Degranulation nach Sulfonylharnstoffgaben (Chlorpropamid) eine Abnahme der Glucose-6-Phosphatase-Aktivität bei ebenfalls unveränderter, saurer Phosphatase. LAZARUS läßt offen, ob die Abnahme der Glucose-6-Phosphatase-Aktivität in den B-Zellen adaptiv bedingt ist oder den Mechanismus der Sulfonylharnstoffwirkung auf die B-Zellen darstellt.

Aus den morphologischen B-Zellveränderungen ergibt sich eindeutig, daß die Sulfonylharnstoffe "beta-cytotrope" Eigenschaften haben. Daraufhin stellt sich die Frage, ob es sich um eine echte, permanente Stimulierung, mit welcher zumindest theoretisch die Gefahr einer sekundären B-Zellendegeneration durch Erschöpfung bestünde. Die meisten Untersucher kamen bei ihren Beobachtungen aber zu dem Ergebnis, daß eine insuläre B-Zellerschöpfung nicht eintritt. Bei Hunden und bei Ratten ist die Degranulation auch nach mehrmonatiger Dauertherapie noch reversibel. GEPTS beschrieb bei normalen Ratten nach mehrmonatiger BZ 55-Behandlung in den Inseln das Auftreten eines aus Reticulinfasern bestehenden Netzwerkes nach Art einer Inselsklerose. Ähnliche Bilder wurden bei normalen Ratten nach D 860 nicht gesehen, wohl aber in ausgeprägtem Maße bei teilpankreatektomierten und mit D 860 behandelten Ratten. Bei teilpankreatektomierten Ratten kommen diese Inselveränderungen schon normalerweise vor; sie sind nach D 860-Gaben zugleich mit der stärkeren Inselregeneration nur verstärkt. GEPTS sowie CREUTZFELDT und GEGINAT deuten diese sklerotischen Bilder als Resstroma des durch die Inselsprossung atrophierten Acinusgewebes. Inselhyalinosen wurden niemals beschrieben.

Zusammenfassend sprechen die morphologischen Befunde im großen und ganzen für eine verstärkte Aktivität des Pankreas-B-Zellsystems unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe. Zur Erörterung des Mechanismus der B-Zellbeeinflussung muß man aber vorher noch weitere pyhsiologische Ergebnisse betrachten.

Der Pankreasinsulingehalt nach Sulfonylharnstoffgaben wurde bei Hunden, Kälbern, Ratten und Mäusen untersucht. ROOT fand nach 250 mg/kg BZ 55 bei Hunden nach 24 Stunden eine leichte, nach 2 tägiger Behandlung jedoch eine hochgradige Abnahme des Pankreasinsulingehaltes (bestimmt im Mäusekrampftest). Nach 14 tägiger, hochdosierter BZ 55-Therapie war der Pankreasinsulingehalt ebenfalls hochgradig herabgesetzt. Bei Verabreichung von nicht toxischen Dosen und einem therapeutischen Blutspiegel von BZ 55, ergab sich bei

8 wöchiger Behandlung ein normaler Pankreasinsulingehalt. Parallele Untersuchungen unternahmen PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER und Mitarbeiter an Kälbern. Sie fanden 1 1/2 Stunden nach 100 mg/kg D 860 eine starke Abnahme des Pankreasinsulingehaltes und nach 3 Stunden bereits wieder eine weitgehende Normalisierung (bestimmt am Blutzucker des Kaninchens). Die Abnahme des Insulingehaltes soll sich auch nach 8 tägiger und 4 wöchiger Dauertherapie nachweisen lassen. Die Ergebnisse beider Untersuchungsreihen stimmen überein und es ergibt sich daraus, daß eine zu hoch dosierte Sulfonylharnstofftherapie die momentane Insulinreserve des Pankreas erheblich reduziert. Ob der Insulinumsatz jedoch ebenfalls herabgesetzt ist, geht aus den alleinigen Betrachtungen des Pankreasinsulingehaltes nicht hervor. Zu erwähnen sind noch die Versuche von GRODSKY und PENG. In diesen, an einem großen Tiermaterial durchgeführten Untersuchungen, fand sich 2 Stunden nach einmaliger Gabe von D 860 trotz starker Blutzuckersenkung keine übereinstimmende Abnahme des immunologisch bestimmten Pankreasinsulingehaltes. Dieses negative Ergebnis besagt aber nicht, daß kein Insulin aus dem Pankreas abgegeben wurde, weil eine Abnahme des Insulingehaltes bei der Maus um 10 - 20 % mit den z.T. noch ungenauen immunologischen Insulinbestimmungsmethoden nicht erfaßt zu werden braucht. Eine derartige Insulinmenge würde aber vollkommen genügen, um den Blutzucker um 30 - 40 % beim normalen Tier zu senken, also eine dem Sulfonylharnstoffeffekt vergleichbare Wirkung zu erzielen. Auch bei der Ratte nahm der Pankreasinsulingehalt nur um etwa 25 % nach 4 Stunden ab, lediglich bei Kälbern sank der Insulingehalt um über 75% ab, was einer Insulinmenge von über 200 E. entspricht.

Es ist nun interessant, die soeben diskutierten Befunde mit dem Verhalten der Plasmainsulinaktivität in Beziehung zu setzen. Bei den Untersuchungen über den Plasmainsulingehalt ist zunächst zu bedenken, daß es sich dabei stets um indirekte Methoden handelt, die lediglich eine insulinähnliche Aktivität des Plasmas erfassen. Man sollte daher auch unterscheiden zwischen den Werten, die im peripheren Blut und im Pfortaderblut erhalten werden, weil das endogen aus den B-Zellen freigesetzte Insulin möglicherweise in der Leber gebunden und abgebaut wird, wodurch ein signifikanter Anstieg in der Peripherie ausbleiben würde (MORTIMORE und TIETZE, KAPLAN und MADISON). Ein Anstieg der Insulinaktivität im Pfortaderblut von Hunden fand sich regelmäßig nach Gabe von D 860, gemessen wurde die Insulinaktivität nach verschiedenen Methoden, u.a. auch mit Hilfe des Mäusekrampftestes. PFEIFFER und Mitarbeiter untersuchten gleichzeitig die Insulinaktivität im peripheren und portalen Blut und zeigten, daß bei Hunden (D 860 50 mg/kg) und bei Ratten (100 mg/kg) trotz Erhöhung der Insulinaktivität in der Pfortader um das Dreifache, die Insulinaktivität im peripheren Blut nicht ansteigt. Diese Ergebnisse stehen also

in guter Übereinstimmung mit den Befunden über die Abnahme des Pankreasinsulingehaltes nach Sulfonylharnstoffgaben.

Ein indirekter Beweis für eine erhöhte Insulinaktivität im Pfortaderblut wurde durch die Anastomoseversuche von POZZA, GALANSINO und FOA erbracht. Und zwar führte die Verbindung der Vena pankreaticoduodenalis eines mit BZ 55 behandelten Spenderhundes mit einem unbehandelten Empfängerhund zur Blutzuckersenkung bei beiden Hunden, obwohl der Blutsulfonamidspiegel beim Empfängerhund nur 2 mg % betrug. Eine Verbindung mit der Vena mesentrica des Spenderhundes hatte dagegen keine Blutzuckersenkung beim Empfänger zur Folge. Demnach kommt der blutzuckersenkende Faktor aus der Pankreasvene.

Zahlreiche Untersuchungen wurden angestellt, um zu klären, ob die Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffen am intakten Organismus von gleichen Veränderungen begleitet ist, wie die Insulinhypoglycämie. Dabei wurden sowohl Übereinstimmungen als auch Differenzen gefunden, die dann als ein Argument für oder gegen eine Insulinsekretionsstimulierung benutzt wurden. Gegen eine solche Argumentation muß eingwandt werden, daß eine periphere Injektion oder auch Infusion nicht ohne weiteres mit einer intraportalen Insulininjektion oder Infusion verglichen werden kann. Besonderes Augenmerk wurde auf die Geschwindigkeit der Insulinapplikation gerichtet, da ja anzunehmen ist, daß die Insulinabgabe aus den B-Zellen bei einer medikamentösen Stimulierung nicht abrupt vor sich geht, sondern sich über einen gewissen Zeitraum erstreckt. Eine Zunahme der arterio-venösen Blutzuckerdifferenz, wie sie für die periphere Insulinwirkung charakteristisch ist, wurde von MADISON und UNGER beim intakten Hund beobachtet. FRAWLEY und Mitarbeiter sahen dagegen innerhalb der Phase des akuten Blutzuckerabfalls, also 30 Minuten nach i.v.-Injektion von D 860, keine Zeichen einer peripheren Glucoseutilisation, sondern eine Umkehr der arterio-venösen Blutzuckerdifferenz, obwohl sie an Hunden mit porto-cavaler Anastomose arbeiteten. Nur bei hepatektomierten Tieren war eine eindeutige Zunahme der arterio-venösen Blutzuckerdifferenz, also eine verstärkte periphere Glucoseutilissation nach D 860 zu beobachten. Demnach kommt der Leber eine entscheidende, zumindest modifizierende Rolle im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe zu.

Dagen läßt sich die periphere Glucoseassimilation aus dem Abfall der spezifischen Aktivität der Plasmaglucose nach Markierung des Glucosepool mit einer kleinen, den Blutzucker nicht erhöhenden, C^{14}-Glucosegabe bestimmen (DUNN und Mitarbeiter, BERSON und YALOW, ASHMORE und Mitarbeiter, TARDING und SCHAMBYE). Unter Basisbedingungen beobachtet man einen

exponentiellen Abfall der spezifischen Plasmaglucose infolge fortdauernder Verdünnung der markierten Blutglucose durch den Nachstrom von nichtmarkierter Glucose aus der Leber. Wird unter diesen Bedingungen Insulin injiziert, also die periphere Glucoseassimilation gesteigert, so kommt es zum gesteigerten Nachstrom nichtmarkierter Leberglucose. Es nimmt daher momentan die spezifische Aktivität der Plasmaglucose mit großer Geschwindigkeit ab. Wird jedoch der Zustrom nichtmarkierter Glucose aus der Leber gedrosselt, so verlangsamt sich der Abfall der spezifischen Aktivität. Aus dem Verhalten der spezifischen Blutglucose nach Gabe von Insulin oder einer blutzuckersenkenden Substanz soll nun entschieden werden können, ob die Blutzuckersenkung durch die vermehrte Assimilation in der Peripherie oder Drosselung des Glucosezustromes aus der Leber zustande kommt. Nach Aussage mehrerer Untersucher läßt sich mit dieser Methode weder bei Hunden noch bei Kaninchen eine gesteigerte periphere Glucoseassimilation während der D 860-Hypoglycämie nachweisen, so daß der Blutzuckerabfall mit einer Glucoseaufnahme oder einer Drosselung der Glucoseabgabe seitens der Leber gedeutet werden muß.

Einen weiteren Hinweis für eine gestigerte periphere Glucoseutilisation können Untersuchungen über den Glykogengehalt des Muskelgewebes in vivo geben. Den zahlreichen Berichten über eine fehlende Glykogenzunahme nach Sulfonylharnstoffgaben in der Skelettmuskulatur kann nicht viel Bedeutung zugemessen werden, da hier eine Glykogenzunahme nach Insulin auch inkonstant ist. Dagegen verursachen subcutane und intralienale (intraportale) Insulingaben bei Ratten regelmäßig eine signifikante Zunahme des Diaphragmaglykogens, bei einer Sulfonylharnstoffgabe fehlt dieser Effekt. Spezifischer dürften aber die mit C^{14}-markierter Glucose durchgeführten Untersuchungen sein, wenn auch dabei die Ergebnisse nicht ganz einheitlich sind, so kann dies jedoch an der Versuchsanordnung oder an der applizierten Dosis liegen. ASHMORE und Mitarbeiter fanden keinen Anstieg der C^{14}-Aktivität inder Skelettmuskulatur von Ratten nach D 860. MILLER, KRAKE und VANDENBROOK wiesen nach D 860 einen vermehrten Einbau von C^{14} ins Muskelglykogen der Ratte nur bei Gabe von ausreichend aktiver C^{14}-Glucose nach. Gleichzeitig fanden sie aber in der Ausatmungsluft einen Anstieg des $C^{14}O_2$ als Zeichen gesteigerter Glucoseoxydation.

BRESSLER und ENGEL untersuchten das Verhalten des Glykogengehaltes im Rükkenfett der fastenden Ratte, das nach Insulingaben stark anstieg, und fanden bei D 860 keine Veränderung. Lediglich bei gefütterten Ratten nahm das Glykogen im Fettgewebe zu. Ein vermehrter Einbau von C^{14} aus markierter Glucose in die Fettsäuren des peripheren Fettgewebes ließ sich bei Ratten unter D 860 nicht nachweisen.

Als typischer Begleiteffekt der Insulinhypoglycämie wird der Abfall des anorganischen Phosphors im Plasma als Folge der peripheren Glucoseutilisation gedeutet, während der Abfall des Kaliums, zumindest teilweise, hepatisch bedingt ist. Auch das Absinken des Aminostickstoffs gilt im wesentlichen als peripherer Insulineffekt. MOHNIKE und BIBERGEIL fanden bei i.v.-Gabe von Sulfonylharnstoffen bei Hunden einen ausgiebigen Abfall des Serumkaliums, dagegen nur einen kurzfristigen Abfall des Serumphosphors, der anschließend steil anstieg. Bei oraler Gabe von Sulfonylharnstoffen zeigten die Hunde nur einen Abfall des Aminostickstoffes, während das Serumkalium unverändert blieb und der Serumphosphor anstieg. Der mangelhafte Effekt auf Phosphor und Kalium wird als eine ungenügende periphere Wirkung des aus den B-Zellen freigesetzten Insulins gedeutet, wobei eine Phosphorfreisetzung aus der Leber zusätzlich möglich ist.

Der Abfall des Aminostickstoffs könnte auf einer direkten Beeinflussung des Aminosäurestoffwechsels beruhen, weil es nach D 860 bei pankreaslosen und alloxandiabetischen Hunden ohne gleichzeitige Blutzuckersenkung ebenfalls zu einem Abfall des Aminostickstoffs kommt (MOHNIKE, BIBERGEIL und CZYZYK).

GALANSINO und Mitarbeiter untersuchten das Verhalten der Milchsäure und Brenztraubensäure im Blut von Hunden nach Gabe von Sulfonylharnstoffen und Insulin und stellten signifikante Differenzen fest. Während Insulin bei peripherer und portaler Injektion Laktat und Pyruvat erhöht, kommt es trotz gleicher Blutzuckersenkung nach i.v.-Injektion von Sulfonylharnstoffen zu einem Abfall des Pyruvats und Laktats.

Für eine weitere Betrachtung ist es von Bedeutung, daß periphere Stoffwechseleffekte selbst am normalen Tier die Sulfonylharnstoffglycämie nur sehr unbefriedigend zu erklären vermögen. Vielmehr ist es wahrscheinlich, daß sie ihren Entstehungsort im wesentlichen in der Leber haben. Dabei kann es sich unter Umständen um reine Insulineffekte auf die Leber handeln.

Das Blutzuckerverhalten nach einmaliger Glucosebelastung, die sog. Glucosetoleranz, spiegelt nicht allein die periphere Glucoseverwertung wieder, sondern ist eine Resultante aus der Glucoseaufnahme der Peripherie und der Leber, sowie der Fähigkeit der Leber, die Glucoseproduktion zu drosseln. Die Beeinflussung der Glucosetoleranz durch einmalige oder chronische Sulfonylharnstoffbehandlung kann somit keine klare Antwort auf die Frage nach dem Ort der Sulfonylharnstoffwirkung geben. Sie ist also nur bedingt für die Deutung

des Wirkungsmechanismus zu verwerten, ihr Verhalten interessiert aber im Hinblick auf eine mögliche Erschöpfung des B-Zellsystems durch die Sulfonylharnstoffe. BELLENS und Mitarbeiter fanden bei Ratten und Hunden nach BZ 55 eine verstärkte Assimilation von i.v.-injizierter Glucose. Es handelt sich hierbei jedoch nur um einen vorübergehenden Effekt, weil 2 Stunden nach BZ 55 die Glucoseassimilation des Hundes bereits herabgesetzt ist. Auch wiederholte Gaben von BZ 55 reduzieren die Glucoseassimilation von Ratten. Die Autoren schließen hieraus auf eine herabgesetzte Insulinreserve im Pankreas nach einer oder bei wiederholter Sulfonylharnstoffgabe, da der Glucoseassimilationskoeffizient ein Maßstab für die Insulinaktivität sei (CONARD). Auch die Abnahme der oralen Glucosetoleranz bei monatelang mit BZ 55 behandelten, normalen Ratten und Hunden, der intraperitonealen Glucosetoleranz bei monatelang mit D 860 behandelten, teilpankreatektomierten Ratten, sowie der intravenösen Glucosetoleranz von monatelang mit D 860 behandelten, normalen und alloxangeschädigten, aber nicht manifest diabetischen Ratten läßt sich ähnlich deuten. Alle diese Untersuchungsergebnisse besagen aber noch nicht, daß es bei langfristiger Verabreichung von Sulfonylharnstoffen zu einer Erschöpfung des Inselsystems kommt, was bei beta-cytropen Substanzen befürchtet werden könnte. Die Herabsetzung der Glucosetoleranz ist nämlich nicht progredient, sondern bleibt auch bei Fortsetzung der Dauertherapie auf gleichem Niveau stehen. Ihr Ausmaß ist nur abhängig von der verabreichten Sulfonylharnstofftagesdosis (LAZAROW und TREIBERGS).

Daß aus den mitgeteilten Befunden über eine herabgesetzte Glucosetoleranz nicht sicher auf eine B-Zellerschöpfung geschlossen werden kann, ergibt sich auch aus der Tatsache, daß trotz einer Abnahme der Glucosetoleranz bei chronisch mit D 860 behandelten, teilpankreatektomierten Ratten, der blutzuckersenkende Effekt der Substanz noch deutlich nachzuweisen war, er hatte lediglich gering abgenommen.

Von wesentlicher Bedeutung zur Klärung einiger widersprechender Versuchsergebnisse dürfte eine unterschiedliche Empfindlichkeit des B-Zellsystems sein.

Nach den soeben erörterten Befunden kann an einer Beeinflussung des B-Zellsystems mit konsekutiver Insulingabe durch Sulfonylharnstoffe nicht gezweifelt werden. Man nimmt meistens an, daß die Sulfonylharnstoffe die B-Zellen "stimulieren", wobei offen bleibt, worin diese Stimulation besteht. Es wird ein dem physiologischen Insulinsekretionsreiz gleichartiger Vorgang angenommen. Hierzu ist aber zu sagen, daß über die Physiologie der Insulinsekretion noch sehr mangelhafte Kenntnisse bestehen. Man weiß lediglich, daß der Blut-

glucosespiegel selbst die Insulinsekretion steuert, wobei es zur Mobilisierung der in den Granula wahrscheinlich als Zinkkomplex gestapelten Insulindepots kommt. Über die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die B-Zellen stehen z.Z. noch verschiedene Hypothesen zur Diskussion. PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER und Mitarbeiter neigen zu der Ansicht, daß die Sulfonylharnstoffe eine Ausschüttung des ständig in gewisser Menge in den B-Zellen vorhandenen, löslichen Insulins bewirken, worauf erst sekundär eine Mobilisierung des in den Granula gespeicherten Insulins folgt. Dieser Vorgang komme durch den Anstieg der Sulfonylharnstoffkonzentration im Blut in Gang und wiederhole sich daher rhythmisch bei einer erneuten Gabe. Gegen diese Erklärung läßt sich aber einwenden, daß kein Anhalt für die Annahme besteht, daß das lösliche Insulin der B-Zellen nicht sowieso frei durch die B-Zellmembran penetriert.

MOHNIKE nimmt eine Steigerung der Insulingabe unter der Einwirkung der Sulfonylharnstoffe an, ohne daß es dabei zu einer besseren Adaptation der B-Zellen an physiologischen Belastungen, z.B. einen Blutzuckeranstieg, kommt. Als Ursache erörtert MOHNIKE für die vermehrte Insulinabgabe eine Beeinflussung von Fermenten der B-Zelle bzw. das Auftreten von Metaboliten. WALLENFELS, SUMM und CREUTZFELDT nehmen an, daß in den Grenzen seiner spezifischen, enzymatischen Ausstattung jedes stoffwechselaktive Gewebe durch die Sulfonylharnstoffe letztlich gleichartig beeinflußt werden kann, wobei im Falle der B-Zellen eine Insulingabe eintritt.

Als andere Möglichkeit wird von denselben Autoren erwogen, daß unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe in der Leber oder in den B-Zellen selbst Stoffwechselprodukte gebildet werden, die die Insulinkomplexe in der B-Zelle lösen. Diese Überlegung ergab sich besonders aus neueren Untersuchungen von SUMM, CREUTZFELDT und WALLENFELS (1960), wobei unter D 860 ein erhöhter Einbau von C^{14} aus C^{14}-$NaHCO_3$ in das Leberglykogen gefunden wurde. Dieser Befund spricht für einen gesteigerten Umsatz von Metaboliten und ist durch Insulin nicht zu erzielen.

BÄNDER sowie HASSELBLATT und BLUDAU diskutieren eine Sensibilisierung der glucoseempfindlichen Rezeptoren der B-Zellen durch die Sulfonylharnstoffe als Mechanismus der Insulinfreisetzung, wodurch es bereits bei normalen Blutzuckerwerten zu einer Insulinsekretion komme. Damit erkläre sich, daß der Blutzuckerspiegel nur auf ein bestimmtes Niveau gesenkt wird, obwohl in den B-Zellen noch genügend Insulin enthalten ist, um z.B. den Blutzuckeranstieg nach einer Glucosebelastung mit normaler Geschwindigkeit aus-

zugleichen. Mit dieser Vorstellung wird jedoch außer Acht gelassen, daß im Augenblick der von HASSELBLATT und BLUDAU durchgeführten Glucosebelastung noch genügend Insulin von der vorherigen Insulin Mobilisierung zur Verwertung der injizierten Glucose vorhanden ist. Außerdem steigt der Blutzuckerspiegel beim gesunden Versuchstier schon wenige Stunden nach Sulfonylharnstoffgaben wieder an. Es bestehen also bei Dauerbehandlung normaler Tiere trotz hoher Sulfonylharnstoffplasmaspiegel keineswegs dauernd erniedrigte Nüchternblutzuckerwerte, es kommt vielmehr jeden Tag bei erneuter Gabe zu einer erneuten, vorübergehenden Blutzuckersenkung. PFEIFFER, STEIGERWALD und SANDRITTER haben daraus geschlossen, daß das Entscheidende bei der Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die B-Zellen, der Anstieg der Plasmakonzentration und nicht der absolute Plasmaspiegel ist.

Interessant ist die von HASSELBLATT und SCHUSTER mitgeteilte Beobachtung, daß die Blutzuckersenkung der Sulfonylharnstoffe durch Megaphen und Veronal signifikant abgeschwächt wird, während die Insulinwirkung unbeeinflußt bleibt. Als Erklärung dieses Phänomens nehmen die Autoren an, daß Veronal und Megaphen die Reaktionsbereitschaft der B-Zellen herabsetzen. Gleichzeitig könnte auch eine gestörte Glucosephosphorylierung in extrapankreatischen Geweben, besonders in der Leber eine Rolle spielen. Denn Megaphen allein führt schon zu Hyperglycämien und beeinträchtigt die Glucosetoleranz. Auch unter einer Chloralnarkose, die beim Kaninchen hyperglycämisch wirkt, ist der blutzuckersenkende Effekt von D 860 aufgehoben, während Insulin nach wie vor den Blutzucker erniedrigt. Auf einen direkten Einfluß auf das Pankreas im Sinne einer "Narkose der B-Zellen" kann man aus der Tatsache schließen, daß sowohl eine Vorbehandlung mit Veronal als auch mit Megaphen die B-Zellen zumindest teilweise vor der deletären Wirkung einer Alloxaninjektion schützt, woraufhin bei vorbehandelten Tieren also seltener ein Alloxandiabetes auftritt.

Von großer Wichtigkeit ist natürlich die Frage, ob die B-Zellbeeinflussung auf einem physiologischen oder einem unphysiologischen Weg vor sich geht, weil hiervon die Möglichkeit einer Schädigung der B-Zellen bei langfristiger Sulfonylharnstoffbehandlung abhängen könnte. Dabei sei an die Beobachtung von LAZARUS erinnert, daß die Glucose-6-Phosphatase-Aktivität bei der B-Zelldegranulation nach Sulfonylharnstoffen abnimmt, nach Cortisonbehandlung jedoch unverändert bleibt. Dieser Befund spricht für einen differenten Einfluß von Hyperglycämie und Sulfonylharnstoffen auf die B-Zellen, der aber nicht in den Bereich des Pathologischen gehören muß. Bei D 860 und BZ 55 scheint nur unter extremen Bedingungen die Funktion der B-Zellen beeinträchtigt und ein Untergang von B-Zellen hervorgerufen zu

werden, was praktisch aber nicht von Bedeutung ist. Stärker wirksame Sulfonylharnstoffe (z.B. Chlorpropamid und Metahexamid) müssen aber mit Zurückhaltung betrachtet werden, da sie in die Nähe der "beta-cytotoxischen Substanzen" vom Typ des Alloxan rücken.

4. Die Rolle der Leber im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffderivate

Die besondere Stellung der Leber im Kohlehydratstoffwechsel, indem sie als einzige Quelle der Blutglucose betrachtet werden kann, bedingt auch eine besondere Besprechung dieses Organs im Zusammenhang mit den Sulfonylharnstoffen. Da man über den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe noch nicht endgültig Bescheid weiß, stellte man von ihren Angriffspunkten den Einfluß auf die Leber immer mehr in den Vordergrund aller Forschungsarbeiten. Die Frage, ob die oft über lange Zeit gegebenen Präparate einen günstigen oder schädlichen Einfluß auf die Leber ausüben, ist für die Theorie und die Klinik von außerordentlicher Bedeutung.

Zahlreiche Untersucher konnten keinen schädigenden Einfluß auf die Leber beobachten (ROBBERS und SPECK, DASLKIS und Mitarbeiter, DECHARNEUX, MAGYAR und Mitarbeiter, MORSIANI und SERRAVILLI, QUITZOW und Mitarbeiter); LABHART hebt sogar hervor, daß in Europa unter 40.000 Kranken in mehr als 2 1/2 Jahren keine Leberschädigung beobachtet wurde. Es sind in der Literatur aber auch entgegengesetzte Angaben zu finden (MARBBE und CAMERINI- DAVALOS), bei denen von einem entgegengesetzten Effekt berichtet wird. LASZLO und Mitarbeiter sahen demgegenüber nach peroraler Verabreichung von Sulfonylharnstoffpräparaten an Hepatitis-Kranken eine vorteilhafte Wirkung.

Mit oralen, antidiabetischen Mitteln behandelte, lebergeschädigte, auf Sulfonylharnstoffe ansprechende Diabetiker zeigten bei langfristiger Anwendung dieser Präparate keine Verschlechterung der hepatologischen Befunde und keine Hypoglycämiebereitschaft (MOHNIKE, RENOLD, KNICK und EMRICH). Ebenso trifft man aufeinander widersprechende Ansichten über die Wirkung von BZ 55 auf das Glykogen und auf das Enzymsystem der Leber.

HORN, PALKOVITS und HORVATH arbeiteten an Kaninchen, denen sie im

akuten Experiment 280 - 580 mg/kg BZ 55 gaben, woraufhin eine Blutzuckersenkung von 17 - 33 % eintrat. Bei der histologischen Untersuchung der Leber war in den Leberzellen bei schwacher Vergrößerung die Auflösung der Balkenstruktur wie auch das Schwinden der Sinus zu sehen. Bei starker Vergrößerung sah man gequollene Zellen, die von körniger, schaumiger Struktur waren. Die Zellkerne erschienen etwas gequollen, ihre Kernstruktur aber war gut sichtbar. In den Leberzellen der Tiere fand sich gehäuft Glykogen, das in Form von Körnchen im Protoplasma gelagert war. Obige Forscher kamen zu dem Ergebnis, daß der akute BZ 55-Effekt eine hochgradige Volumenänderung der Leberzellen bewirkt. Und zwar verschiebt sich die statistische Kurve des Kernvolumens der Leberzelle des mit BZ 55 akut behandelten Tieres in hohem Maße nach rechts.

Über den Effekt bei lang dauernder Verabreichung von BZ 55 wurde berichtet, daß bei der histologischen Untersuchung, verglichen mit der Kontrolle, nur eine geringgradige Abweichung festzustellen ist. Der strukturelle Aufbau, die Geräumigkeit der Sinus, zeigte bei einer 10 - 28 Tage dauernden Verabreichung von 100 - 300 mg/kg BZ 55 keine Abweichung. Lediglich die schaumige Struktur und die hellere Farbe waren etwas verschieden als bei dem Substrat vom normalen Lebergewebe. Glykogen war in den Leberzellen nur in Gestalt von verstreuten Körnchen nachweisbar (Nachweis der Glykogenkörnchen in den Leberzellen mit der Schiff-Reaktion). In der statistischen Kurve ergab sich kein Unterschied zwischen den Leberzellkernen der Kontrollen und der mit BZ 55 chronisch behandelten Tiere.

Bei den Untersuchungen von YOSHINAGA und SHINJI an Ratten, bekamen die Tiere wechselnde Mengen BZ 55 in unterschiedlicher Zeitdauer. Bei einmaliger Gabe von 1 g/kg BZ 55 sahen sie eine deutliche Vermehrung des Leberglykogens. Zur gleichen Zeit waren Veränderungen an den Nebennieren zu erkennen, die als eine Verengung der Fettzone der Nebennierenrinde deutlich wurden. Bei Gabe von BZ 55, 0,5 g/kg für die Dauer von 2 Wochen, zeigten sich lokalisierte, degenerierte Zellen und Dunkelzellen in den Leberläppchen. Derartige Befunde konnten beim gleichen Experiment mit D 860 nicht gefunden werden. In der dritten Gruppe von YOSHINAGA und SHINJI wurden 1 g/kg des BZ 55 in 8 Stunden Abständen 9 mal injiziert und nachdem zeigten sich eine deutliche Fettinfiltration und Degeneration der Leberzellen. Man kann daraus schließen, daß BZ 55 die Leberzellen schädigt, wenn der Blutspiegel dauernd hoch ist.

HAWKINS und Mitarbeiter sind der Ansicht, daß die Glykogenanhäufung in der Leber mit der Hemmung der Glucose-6-phosphatase zu erklären ist. Dem-

gegenüber steht die Meinung von BERTHET und Mitarbeitern wie auch ASHMORE und seiner Mitarbeiter, die zeigten, daß BZ 55 eine hemmende Wirkung auf die Glucose-6-phosphatase nur in hohen Dosen ausübt und auch dann nur in geringem Grade. Dies ist also nicht der primäre Angriffspunkt. Wahrscheinlich ist die nachgewiesene Glykogen-α-Anhäufung der Leber nach BZ 55 nicht das Ergebnis einer Hemmung des Abbaues, sondern das Resultat der unter Einfluß der aktiven Leberzellentätigkeit eintretenden Glykogenbildung (BERINGER). Man kann in diesem Sinn auch das beschriebene Anwachsen der Kernvolumina und die Rechtsverschiebung der Kernvariationskurven als Zeichen einer gesteigerten Funktion der Leberzellen deuten. Also ist es eine Art Arbeitshypertrophie.

Arbeiten von SIMKO enthalten Beobachtungen über den Einfluß von BZ 55 auf die experimentelle Leberschädigung der Meerschweinchen. Die Versuche wurden an männlichen Meerschweinchen von 400 - 500g Körpergewicht ausgeführt und zwar gab man den Tieren 24 Tage lang 100 - 200 g/kg/Tg BZ 55 und beobachtete den Verlauf einer mit 0,5 ml CCl_4 per os in zwei Gaben hervorgerufenen Leberschädigung, ob diese beeinflußt würde. Er konnte dabei feststellen, daß die Mortalität der Tiere infolge der CCl_4-Leberschädigung wesentlich niedriger war, wenn die Tiere vor der CCl_4-Vergiftung mit BZ 55 behandelt worden waren. Es spricht diese Erkenntnis gegen die Möglichkeit eines toxischen Einflusses von BZ 55 auf die Meerschweinchenleber.

Die Leber der mit CCl_4 vergifteten Tiere unterscheidet sich deutlich von der der Kontroll- und BZ 55-Gruppen durch einen größeren Umfang, eine graugelbe Farbe und durch eine Granulation der Oberfläche, während die anderen kaum makroskopische Veränderungen zeigten. Histologisch konnte eine mäßige Fettinfiltration der Leber nach Verabreichung von BZ 55 gesehen werden. Den Anstieg des Neutralfettes und der freien Fettsäuren in den Lebern der mit CCl_4 vergifteten Gruppen sah man als eine Folge der CCl_4-Wirkung an. BZ 55 selbst zeigte keinen Einfluß auf den Fettgehalt der Meerschweinchenleber. Die Erfahrungen mit dem Glykogen- und Fettgehalt der Leber der einzelnen Versuchsgruppen sprechen für keinen toxischen Einfluß des BZ 55 auf das Leberparenchym. Eine signifikante Senkung des Serumeiweißes konnte SIMKO nach der BZ 55 Zufuhr sehen und er erkannte, daß die Frage des Einflusses der antidiabetischen Präparate auf den Eiweißstoffwechsel besondere Beachtung verdienen. Die deutliche Vergrößerung der Lebern der mit CCl_4 vergifteten Tiere beim gleichzeitigen Gleichgewicht zwischen Glykogenabfall und dem Fettanstieg der Leber, bei ungeändertem Wasserhaushalt und bei einer Senkung des Stickstoffge-

haltes der Leber, erklärte SIMKO durch eine heftige Regeneration des Leberparenchyms.

Außer diesen besprochenen Untersuchungen beschäftigte sich SIMKO noch besonders mit dem Einfluß von BZ 55 auf die Aldolase- und Transaminaseaktivität der mit CCl_4 vergifteten Meerschweinchen. Es wurde an männlichen Meerschweinchen die Aktivität der Serum- und Leberaldolase, der Serum-Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase (GBT) und der Leber-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (GOT) nach einer Vergiftung mit CCL_4 in zwei Gaben, je 0,5 ml per os, verfolgt. Diese Vergiftung wurde bei einer Versuchsgruppe mit 24 tägiger BZ 55-Zufuhr (100 - 200 mg/kg/Tg) kombiniert, eine andere Gruppe erhielt nur BZ 55 in derselben Dosierung. Man mußte bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse beachten, daß BZ 55 sowie auch CCl_4 verschiedene enzymatische Systeme beeinflussen. Als Folge der CCl_4-Vergiftung ist normalerweise eine Senkung der Serumaldolase zu beobachten, die Leberaldolase bleibt unverändert. Die Verabreichung von BZ 55 vor der CCl_4-Vergiftung bewirkt nach SIMKO eine signifikante Senkung der Leberaldolase. Keine Veränderungen konnte er bei der Serum-GBT der einzelnen Versuchsgruppen feststellen, dies erklärte er mit der schnellen Normalisierung des nach CCl_4 gesteigerten Serum-GBT-Spiegels. Die CCl_4-Vergiftung bewirkt eine mäßige Senkung der Leber-GOT, diese Senkung ist aber wesentlich höher bei den Tieren, an welche BZ 55 verabreicht wurde. Es scheint nach SIMKO die Senkung der Leber-GOT und der Leberaldolase nach BZ 55-Verabreichung auf einen von mehreren Wirkungsmechanismen des antidiabetischen Einflusses dieser Substanz hinzuweisen. Es ist der Einfluß von BZ 55 auf die von SIMKO verfolgten enzymatischen Systeme in keiner Weise für eine Äußerung toxischer Leberparenchymschäden zu betrachten.

Wenn auch zahlreiche Untersuchungen an lebergesunden Personen keinen Anhalt für eine hepatotoxische Wirkung des BZ 55 und D 860 bot, so wurde doch auch vereinzelt die gegenteilige Ansicht vertreten (PFEIFER). Außerdem war wenig berichtet worden über die Einwirkung der Sulfonylharnstoffe auf die diabetische Leber bei chronischer Zufuhr. Die Überprüfung der Leberfunktion nach langdauernder Sulfonylharnstofftherapie wurde eingehend von SACHSSE vorgenommen. Er untersuchte 47 Diabetiker, die seit mindestens 1 Jahr mit Sulfonylharnstoffen behandelt worden waren. Der Ausfall der Eiweißlabilitätsreaktionen, des Elektrophorese-Diagramms, der Kunkel-Reaktion (Bestimmung der Gesamtlipide des Serums mit Natrium-Chlorid-Phenol) und des Cholesterin-

spiegels im Serum zeigten keine verwertbaren Unterschiede gegenüber einem Vergleichskollektiv von Diabetikern ohne diese Therapie. Die Bromsulfaleinprobe und Bilirubinbelastung ergeben ebenfalls keinen sicheren Hinweis für eine Leberschädigung. In die gleiche Richtung deuten die histologischen Untersuchungen von Leberpunktaten.

BERINGER hat bei einigen seiner mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten nach 3 - 4 Wochen und nach einem Jahr Leberpunktionen durchgeführt.Er konnte dabei keine Leberparenchymschäden feststellen, dagegen bestätigte er die Befunde über den vermehrten Glykogengehalt der Leber nach Sulfonylharnstofftherapie. BERINGER und KEIBL deuteten die Glykogenzunahme der Leber unter Sulfonylharnstoffen als Zeichen einer gesteigerten Glucoseassimilation der Leber. Nach ihrer Ansicht "lenken die Sulfonylharnstoffe den Zuckerstrom in die Leber", während das Insulin die Verwertung des Zuckers in der Peripherie fördert. Das Entscheidende ist also nicht die Glykogenstapelung, sondern eine im ganzen gesteigerte Zuckerutilisation in der Leber. Für diese Annahme sprechen auch Versuche mit C^{14}-markierter Glucose. Gibt man vor der Sulfonylharnstoffgabe eine kleine Menge C^{14}-markierter Glucose i.v.,so findet sich ein vermehrter Einbau derselben in das Leberglykogen bei Ratten und Kaninchen (BERINGER und HOFMANN-CREDNER, MILLER, KRAKE und VAN DER BROOK, ASHMORE und Mitarbeiter). Dieser Anstieg der spezifischen Aktivität des Leberglykogens unter Sulfonylharnstoffen tritt auch ein, wenn es gegenüber Kontrolltieren nicht zu einer absoluten Zunahme des Leberglykogens kommt, wie es bei gleichzeitiger Glucosegabe die Regel ist,er fehlt jedoch bei adrenalektomierten Ratten . Es ist auch der Einbau von C^{14} in Fettsäuren der Leber gesteigert, wenn nach einer Testgabe D 860 appliziert wurde. Der gesteigerte Einbau von C^{14} ins Leberglykogen aus markierter Glucose kann als spezifischer Effekt der Sulfonylharnstoffe angesehen werden, da er unter Insulin nicht eintritt. Außer der gesteigerten Aufnahme von Blutglucose durch die Leber, findet in der Leber aber auch eine gesteigerte Glucosebildung aus Nichtglucosevorstufen (Gluconeogenese) unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe statt. Das wurde durch eine Zunahme der spezifischen Aktivität des Leberglykogens nach Injektion von C^{14}-Glykokoll (MILLER, BRAKE, VAN DER BROOK) und C^{14}-$NaHCo_3$ (SUMM, CREUTZFELDT und WALLENFELS) gezeigt. Durch Insulin konnte wiederum kein derartiger Erfolg erzielt werden, es wurde kein markiertes Glykokoll und kein markiertes Bicarbonat vermehrt in das Leberglykogen eingebaut. Der Nachweis der Gluconeogenese konnte natürlich nicht den Mechanismus der Sulfonylharnstoffhypoglycämie erklären, aber die Befunde besagen, daß die Sulfonylharnstoffe eine besondere, dem Insulin nicht eigene, Wirkung auf die Leber haben, die man allgemein als eine Aktivierung des Glu-

cosestoffwechsels bezeichnen kann. Es ist jedoch anzunehmen, daß endogenes oder exogenes Insulin vorhanden sein muß, damit diese Effekte eintreten.

Injiziert man nach einer Testgabe von C^{14}-markierter Glucose Insulin s.c., so kommt es zu einem starken Einbau von C^{14} in die Fettsäuren des peripheren Fettgewebes, aber nur zu einem mässigen Einbau in die aus der Leber isolierten Fettsäuren. Nach Gabe von D 860 wird der C^{14} -Einbau in die Fettsäuren der Peripherie gar nicht, in die Fettsäuren der Leber jedoch wesentlich stärker als nach Insulin gesteigert (ASHMORE und Mitarbeiter). Leberschnitte von Ratten, die mehrere Tage mit D 860 behandelt wurden, inkorporierten C^{14}-markiertes Glykokoll in vitro stärker in das Protein als Leberschnitte unbehandelter Kontrolltiere (RECANT und FISCHER). Nach einmaliger Gabe von D 860 war dieser Effekt auf die Proteinsynthese jedoch nicht nachweisbar.

MÜTING berichtet über die Beeinflussung des Kohlenhydrat- und Eiweißhaushaltes Zuckerkranker durch BZ 55. Es waren von ihm 53 Diabetiker durchschnittlich 67 Tage lang behandelt worden . Es waren Diabetiker, bei denen der Diabetes durchschnittlich 4 1/2 Jahre bestand (4 Wochen bis 27 Jahre). Bei 42 von ihnen sank der Blutzuckerspiegel gegenüber der Vorperiode ohne BZ 55 deutlich ab, dabei wurden 7 mal hypoglycämische Schocks beobachtet, 8 mal verschlechterte sich der Kohlenhydrathaushalt unter BZ 55, 3 mal wurde kein sicherer Erfolg festgestellt. 6 mal traten allergische Hauterscheinungen auf. 15 Diabetiker hatten durchschnittlich, 190 Tage nach Absetzen des BZ 55, einen völlig kompensierten Stoffwechsel, obwohl 9 vorher etwa 20 Einheiten Insulin benötigt hatten. Bei längerer Verabreichung des BZ 55 sanken Gesamteiweiß und Serumalbumin, was bei kürzerer Medikation nicht der Fall war. Es waren bei längerer Verabreichung von BZ 55 (55 g in 70 Tagen) der Gehalt an Serumeiweiß im Durchschnitt von 7,25 g % auf 6,72 g % gesunken und die Albuminfraktion von 58,20 % auf 42,45 % vermindert, wogegen die Globuline, besonders β - und γ -Globuline, zunahmen. Nicht beeinflußt von der BZ 55-Behandlung waren bei diesen Untersuchungen im klinischen Verlauf die Takata-Reaktion und das Serumbilirubin. Trotz des Stickstoffgehaltes des Präparates nahm der Reststickstoff des Serums nicht zu, in 5 Fällen verringerte er sich unter der BZ 55-Therapie deutlich, desgleichen sank auch das Serumkreatinin deutlich ab. Nach Absetzen des Mittels, war mehrfach eine Normalisierung der Serumeiweißverschiebung festzustellen.

Es wurde auch untersucht, ob die Sulfonylharnstoffe eine Wirkung auf die Glucoseabgabe der Leber ausübten. Dabei wurde das Absinken der Glusoce-Konzentration im Lebervenenblut; also eine herabgesetzte Glucoseabgabe der Leber bei Hunden unter Sulfonylharnstoffen von ANDERSON und Mitarbeitern, BURNELL und Mitarbei-

tern, sowie TARDING und SCHAMBYE beschrieben. Da bei diesen Untersuchungen aber noch die Möglichkeit einer Glucoseaufnahme durch das Splanchnicusgebiet gegeben ist, interessierten besonders Untersuchungen, bei denen gleichzeitig der Glucosegehalt des Pfortaderblutes bestimmt wurde. Aber auch unter diesen Bedingungen kamen ASHMORE und Mitarbeiter zu dem Schluß, daß die Glucoseabgabe der Leber unter Sulfonylharnstoffen gedrosselt wird. Es ist somit möglich, daß der Abfall der Plasmaglucose unter einer Sulfonylharnstofftherapie der infolge der Isotopenuntersuchung ja nicht als gesteigerte Glucoseutilisation anzusehen ist, entscheidend durch die gedrosselte Glucoseabgabe der Leber zustande zu kommen scheint. Die Blutzuckersenkung kommt nach Sulfonylharnstoffgaben also im wesentlichen in der Leber zustande. Die entscheidende Frage ist jedoch, ob dieser Effekt tatsächlich für die Sulfonylharnstoffwirkung spezifisch ist oder ob es sich hierbei um einen Insulineffekt handelt. Da aber die Frage des Einflusses des Insulins auf die Glucoseabgabe der Leber noch nicht geklärt ist, sondern darüber noch absolut divergierende Ansichten bestehen, wird auch die Frage des Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe noch nicht ganz zu lösen sein. Nur wenn das Insulin einen Einfluß auf die Glucoseproduktion der Leber hat, kann ernstlich angenommen werden, daß die Sulfonylharnstoffhypoglycämie durch eine einfache Wirkung des aus den β -Zellen des Pankreas freigesetzten und auf dem Pfortaderweg in die Leber gelangten Insulins zustande kommt. Es besteht die Möglichkeit, daß das unter Sulfonylharnstoffeinwirkung freigesetzte Insulin verändert ist und dadurch stärker in der Leber fixiert wird als unter physiologischen Bedingungen (CREUTZFELDT und SÜTTERLE).

Aus neueren Untersuchungen von CREUTZFELDT (1961) ergab sich, daß D 860 die Insulinempfindlichkeit der eviszerierten Ratte deutlich erhöht, was also einen in die Peripherie zu lokalisierenden insulinpotenzierenden Effekt bedeutete. Die klinische Erfahrung spricht dagegen, daß diese Beobachtung im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe eine wesentliche Rolle spielt.

Durch grundlegende Experimente verschiedener Arbeitsgruppen konnte eindeutig gezeigt werden, daß die Sulfonylharnstoffe bei pankreatektomierten und bei voll alloxandiabetischen Tieren, bei pankreaslosen Menschen und bei jugendlichen Insulinmangeldiabetikern ohne Wirkung sind. Beim Fehlen des Insulins tritt nach Zufuhr der Sulfonylharnstoffe keine Verminderung des Blutzuckers und kein Rückgang der Glucosurie ein.

Die Aktivität der Glucose-6-Phosphatase wird in der Leber von gesunden Ratten sowohl mit Insulin, als auch mit D 860 signifikant gesenkt. D 860 beein-

flußt die Glucose-6-Phosphatase aber nicht direkt, sondern indirekt über das endogene Insulin (LINKE).

So könnte man die Verstärkung der Insulinwirkung nach D 860 bei gesunden Probanden, bei Patienten mit einem Altersd abetes und bei normalen Ratten im Sinne einer Anregung der Sekretion von endogenem Insulin durch D 860 deuten. Man kann nach LINKE vier Möglichkeiten der Erklärung einer Verstärkung der Insulinwirkung durch die Sulfonylharnstoffe diskutieren:

1. Beeinflussung eines insulinabhängigen Stoffwechselprozesses (z.B. in der Leber)
2. Hemmung der insulinbindenden Faktoren
3. Hemmung des Insulinabbaues
4. Änderung der Insulinwirkung durch primäre Beeinflussung des Insulins (z.B. Bildung eines Insulin-Sulfonylharnstoffkomplexes).

Zur Klärung dieser Fragen sind weitere Experimente erforderlich.

Die Hemmung der insulinbindenden Faktoren interessierte HASSELBLATT und SCHMIETA. Normalerweise werden nach wiederholten Insulininjektionen im Serum verschiedener Tierarten insulinbindende Antikörper nachgewiesen (MOLONEY und GOLDSMITH). Die Bindung von Insulin an insulinbindende Antikörper in vitro wird durch die Gegenwart von D 860 im Inkubationsmedium verhindert. Bereits an Antikörper gebundenes Insulin wird durch D 860 reaktiviert. Dieser Effekt ist von der Konzentration des D 860 im Inkubationsmedium abhängig. Eine signifikante Wirkung wurde von HASSELBLATT bei 22 mg D 860/100 ml angegeben. Die Carbonsäure des D 860, die in vivo keine Hypoglycämie auslöst, reaktiviert in vitro gebundenes Insulin nicht.

Trotz der zahlreich vorliegenden Arbeiten über Sulfonylharnstoffe muß die Frage nach der Wirkungsweise der Sulfonylharnstoffe offen bleiben, solange nach dem Wirkungsmechanismus des Insulins gefragt wird.

Noch nicht ganz geklärt ist auch die Frage, ob bei der peroralen Therapie des Diabtes mit Sulfonylharnstoffen bei Dauerverwendung nicht Spätschäden auftreten können. Leider haben auch deutsche Beobachter über einzelne Fälle von Agranulocytose berichtet, bei denen auch tödliche Ausgänge zu verzeichnen waren (WALDMANN, WENDEROTH und BALZEREIT). Im angelsächsischen Schrifttum finden sich zahlreiche Angaben über derartige Beobachtungen nach BZ 55, so daß in Amerika dieses Präparat aus dem Handel gezogen wurde. Deutsche Autoren, die ein großes, vorwiegend mit BZ 55 behandeltes Patientengut beschrieben, betonten mehrfach und ausdrücklich, daß sie derar-

tige Beobachtungen nicht gemacht haben. Übereinstimmend fanden die meisten vorübergehende allergotoxische Reaktionen, bei BZ 55 mehr als bei D 860, die aber therapeutisch gut beeinflußbar waren. Vergleichende Untersuchungen über BZ 55 und D 860 von ILLIG und SCHRICKER ergaben, daß sowohl der Erfolg mit D 860 signifikant geringer ist, als bei BZ 55, wie auch die Dosis bei D 860 höher liegt als bei BZ 55. Auch MARK fand in vergleichenden therapeutischen Untersuchungen der beiden Gruppen eine Überlegenheit der BZ 55-Gruppe gegenüber der D 860-Gruppe. Wohl seien bei BZ 55 mehr vorübergehende Agranulocytosen oder begleitende Leucopenien beobachtet worden als bei der D 860-Behandlung. Bei besonderer Befragung der Kliniker, die über großes Zahlenmaterial bei der bevorzugten Behandlung mit BZ 55 verfügen, konnten keine so unglücklichen Verläufe, wie sie von WALDMANN, WENDEROTH und BALZEREIT beschrieben worden sind, gefunden werden. Besonders die Erfahrungen BERTRAMS erwiesen, daß die Stoffwechselwirksamkeit von BZ 55 gegenüber dem D 860, gemessen an der Zahl der Gesamtversager, einschließlich der Kombinationsbehandlung, signifikant größer ist.

Nach dem heutigen Standpunkt kann von einer Gefährlichkeit der Therapie mit BZ 55 keine Rede sein, wenn bestimmte Voraussetzungen beachtet werden.

5. Die Abhängigkeit des Sulfonylharnstoffeffektes von der alimentären Ausgangslage

a) Tierexperimentelle Voruntersuchungen

In zahlreichen Tierversuchen beobachtete man die Abhängigkeit des Sulfonylharnstoffeffektes von der alimentären Ausgangslage. Mit besonderem Augenmerk untersuchte man die Ergebnisse der Versuche an eviscerierten, decerebrierten und diabetischen Tieren neben denen gesunder, normaler Tiere.

Bei funktionell eviscerierten Ratten, also nach Ausschaltung von Leber, Darmtrakt und Pankreas nach Ligatur, sahen COX, HENLEY und WILLIAMS einen blutzuckersenkenden Effekt von D 860. LANG und SHERRY konnten diesen Befund nicht bestätigen, ebenfalls HOUSSAY, PENHOS, URGOITI, TEODOSIO, APELBAUM und BOWKETT vermißten einen blutzuckersenkenden Effekt von

D 860 bei total eviscerierten Hunden, sie erzielten jedoch eine Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger konstanter Insulininfusion. Es wurde auch die Glucoseutilisation und Galaktoseverteilung an eviscerierten Hunden mit und ohne Insulinzusatz, die Oxydation von C^{14}-Glucose sowie der Glucosetransfer(Glucosetransfer ist die durch die Zellwand der Muskelzelle hindurchgeschleuste Glucosemenge) bei eviscerierten Kaninchen mit und ohne Insulinzusatz untersucht. Dabei wurde jeglicher Effekt der Sulfonylharnstoffe bei diesen Versuchen vermißt und diese Forscher lehnen daher eine periphere Wirkung in vivo ab. Auch DULIN und JOHNSTON konnten bei eviscerierten Ratten, denen Glucose und Insulin infundiert wurde, mit D 860 keine Blutzuckersenkung erzielen. Lediglich bei pankreatektomierten und zusätzlich hepatektomierten Hühnern senkte D 860 den Blutzucker (HAZELWOOD). Die Ursache für diesen interessanten Befund ist aber nicht bekannt.

Durch Decerebrierung wird die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 nicht aufgehoben. Decerebrierte Kaninchen reagieren sogar mit einer verstärkten Blutzuckersenkung, also ähnlich wie nebennierenlose Tiere. Nach Vagotomie ist die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 beim Kaninchen wesentlich verzögert.

Es herrscht allgemein Einigkeit darüber, daß die Sulfonylharnstoffe bei nicht insulinierten und längere Zeit pankreatektomierten Mammaliern keine blutzuckersenkende Wirkung besitzen. Dabei liegen Beobachtungen von Versuchen mit pankreatektomierten Ratten, Hunden und Katzen vor. Bei pankreatektomierten Hunden, die außerdem hypophysektomiert oder adrenalektomiert wurden, also außerordentlich blutzuckerempfindlich waren, ließen sich ebenfalls keine signifikanten Blutzuckersenkungen nach BZ 55 nachweisen. Außer Mammaliern wurden pankreatektomierte Reptilien und Vögel untersucht. Bei Kröten blieb eine Blutzuckersenkung nach Pankreatektomie aus. Bei Hühnern und Enten, die auf die Pankreatektomie hin nicht mit einem Blutzuckeranstieg reagierten, blieb die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 erhalten. Bei pankreatektomierten und enterektomierten Gänsen mit intakter Leber fehlte jedoch ein blutzuckersenkender Effekt von D 860, wobei bemerkenswert ist, daß Gänse im Gegensatz zu Enten auf die Pankreatektomie mit einer deutlich diabetischen Stoffwechsellage reagierten (MIRSKY und GITELSON).

Somit kann für die meisten Spezies gesagt werden, daß die Entfernung des Pankreas als der Quelle des endogenen Insulins die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe aufhebt. Es war daher von Interesse, ob die Wirkung injizierten Insulins bei pankreaslosen Tieren durch Sulfonylharnstoffe verstärkt wird. Diese Frage wurde für den akut pankreatektomierten Hund, der al-

so noch etwas endogenes Insulin besitzt, und den pankreaslosen, konstant mit Insulin infundierten, Hund von FRITZ, WEINSTEIN, MORTON und LEVINE verneint. Zahlreiche andere Untersucher bejahen dagegen die insulinpotenzierende Wirkung der Sulfonylharnstoffe nach Pankreatektomie.

Besonders eindrucksvoll kommt eine "insulinpotenzierende" Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei chronischer Verabreichung an pankreaslose Hunde zum Ausdruck. Das wurde übereinstimmend für BZ 55 und D 860 bei unterinsulinierten, pankreatektomierten Hunden von CHAMPBELL und LATIDINS, KIRTLEY und Mitarbeitern, SIREK und SIREK, SIREK, SIREK und BEST, SCHAMBYE, RICKETTS, WILDBERGER und SCHMID sowie ROOT berichtet. Der günstige Effekt erstreckt sich freilich nur auf die Hyperglycämie und Glucosurie, während der Allgemeinzustand der Tiere nach mehreren Wochen schlecht ist und schließlich deutliche Leberschäden auftreten. WILDBERGER und RICKETTS fanden, daß die Sulfonylharnstoffe beim pankreaslosen, vorher insulinierten Hund nur den Blutzucker und die Glucoseausscheidung, nicht jedoch die Stickstoffausscheidung normalisieren, wie es für Extrainsulin charakteristisch ist. Sie folgern aus dieser Beobachtung, daß die Sulfonylharnstoffe nicht die Insulinwirkung im eigentlichen Sinne potenzieren, sondern daß es sich lediglich um einen hepatischen Effekt handelt, der allerdings nur bei Vorhandensein einer gewissen exogenen Insulinzufuhr eintritt. Diese Befunde schließen aus, daß die von zahlreichen Autoren beobachtete Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf den Blutzucker insulinbehandelter, pankreasloser Hunde durch die Hemmung der Insulinase zustande kommt. Dieser Effekt wurde aber bei anderen Spezies bisher noch nicht beschrieben. Es könnte sich daher um eine Besonderheit des Hundes handeln, wobei besondere Abbauverhältnisse bei dieser Spezies eine Rolle spielen können. Die technischen Schwierigkeiten der totalen Pankreatektomie und ihre unterschiedliche Auswirkung bei anderen Spezies sind wohl der Grund, weshalb entsprechende Experimente bisher fehlen.

Es war daher die Reaktion alloxandiabetischer Tiere von besonderem Interesse, da sich diese Diabetesform bei zahlreichen Spezies wesentlich einfacher erzeugen läßt.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse scheinen über die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe bei alloxandiabetischen Tieren sich Widersprüche zu ergeben, diese lösen sich aber auf, wenn man den Effekt der Sulfonylharnstoffe mit der jeweiligen Schwere des Diabetes in Beziehung setzt. Man muß dabei bedenken, daß die Schwere eines Alloxandiabetes abhängig ist vom Ausmaß der B-Zell-

Zerstörung, also der noch verbliebenen Möglichkeit zur Insulinproduktion, während die Zahl der verbleibenden A-Zellen irrelevant bleibt.

Zahlreiche Untersucher teilten mit, daß die Sulfonylharnstoffe bei einmaliger Gabe oder Dauermedikation bei alloxandiabetischen Hunden, Kaninchen und Ratten wirkungslos sind. Diese Angabe hat jedoch nur für den schweren oder lange Zeit bestehenden Alloxandiabetes Gültigkeit. Besonders CREUTZFELDT und BÖTTCHER teilten ein Kollektiv von Kaninchen nach der Schwere ihres Diabetes ein und fanden bei einer Dauermedikation von D 860 (1 g/kg) folgendes: Beim leichten, zu Spontanremission neigenden Diabetes kommt es zu einer Beseitigung von Glucosurie und Hyperglycämie, die auch bei Absetzen des Medikamentes anhält; beim mittelschweren Diabetes ohne Acetonurie nehmen Hyperglycämie und Glucosurie für die Dauer der Medikation signifikant ab, um nach Absetzen der Substanz wieder die alte Stärke zu erreichen. Bei 5 Kaninchen dieser Gruppe ließen sich sogar hypoglycämische Reaktionen mit Blutzuckerwerten unter 30 mg % erzeugen. Bei Kaninchen mit schwerem azidotischen Alloxandiabetes war D 860 völlig unwirksam. Auch bei anderen Untersuchern erwiesen sich die Sulfonylharnstoffe beim leichten bis mittleren Alloxandiabetes als blutzuckerwirksam.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich eindeutig, daß die Sulfonylharnstoffe bei Vorhandensein einer gewissen Menge Eigeninsulinproduktion (die allein nicht genügt, um das Auftreten eines Diabetes zu verhindern) einen günstigen Effekt auf den Alloxandiabetes besitzen. Die Wirkung exogen zugeführten Insulins auf den Blutzucker beim schweren, sonst nicht durch Sulfonylharnstoffe beeinflußbaren Alloxandiabetes wird verstärkt. Man konnte sehen, daß infolge BZ 55-Gabe bei schweren alloxandiabetischen Kaninchen eine Blutzuckersenkung auftrat, wenn der Sulfonylharnstoff 24 Stunden nach der letzten Insulingabe verabreicht wurde. Weitere 48 Stunden später fehlte dieser Effekt.

Im ganzen stimmen die Beobachtungen beim alloxandiabetischen Tier mit den beim pankreaslosen erhobenen Befunden überein, d.h. sie unterstreichen die entscheidende Rolle einer ausreichenden Insulinproduktion zur vollen Entfaltung der blutzuckersenkenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe. Auf der anderen Seite zeigen sie, daß bei Vorhandensein einer geringen endogenen oder exogenen Insulinmenge noch deutliche Stoffwechseleffekte nachweisbar sind.

Es wurde auch gesondert die Stoffwechsellage beim hypophysären und steroidalen Diabetes betrachtet. Man weiß, daß sowohl die Hypophysenvorderlappenhormone als auch die Glucocorticoide auf Grund extrapankreatischer Mechanismen bei bestimmten Spezies diabetogen wirken. Ein Diabetes manifestiert sich je-

doch immer erst dann, wenn das B-Zellsystem den erhöhten Insulinbedarf nicht mehr kompensieren kann. Es kommt also zu einer Erschöpfung der B-Zellen, wobei die B-Zellen nicht direkt durch die Hormone, sondern durch die Hyperglycämie stimuliert werden. In der Phase des idiohypophysären und idiosteroidalen Diabetes ist die B-Zellfunktion noch teilweise erhalten, die Verhältnisse ähneln also denen des leichten Alloxandiabetes. In der Phase des metahypophysären und metasteroidalen Diabetes ist die Insulinproduktion dagegen weitgehend zum Erliegen gekommen, die Verhältnisse sind also denen des schweren Alloxandiabetes gleich.

So ist D 860 beim idiohypophysären Diabetes des Hundes wirksam, d.h. bei gleichzeitiger Gabe von Somatotropin (STH) und D 860 wird das Entstehen eines Diabetes verhindert oder seine Intensität wesentlich gemildert. Allerdings ist der für den normalen Hund charakteristische Blutzuckerabfall nach D 860 deutlich abgeschwächt. Bei Ratten, bei denen STH allein nicht diabetogen wirkt, sondern lediglich das Inselwachstum stimuliert, verstärkt eine STH-Vorbehandlung dagegen sogar die blutzuckersenkende Wirkung von D 860. Auch beim idiosteroidalen Diabetes der Ratte waren die Sulfonylharnstoffe gering wirksam, d.h. die gleichzeitige Verabfolgung von BZ 55 und Cortison ergab niedrigere Blutzuckerwerte als die von Cortison allein.

Beim metahypophysären Diabetes des Hundes dagegen waren die Sulfonylharnstoffe wirkungslos, wie auch beim metasteroidalen Diabetes des Hundes, des Kaninchens und der Ratte ihre blutzuckersenkende Wirkung fehlte oder zumindest stark abgeschwächt war. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe ist bei diesen Diabetesformen also wiederum vom Vorhandensein einer gewissen Menge Eigeninsulin abhängig. Fehlt diese Eigeninsulinproduktion infolge Erschöpfung der B-Zellen, so geht die blutzuckersenkende Wirkung verloren. Die Abschwächung oder Verzögerung der akuten Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffen ist schon nachweisbar, wenn nur der Insulingehalt des Pankreas momentan reduziert ist, also noch vor dem Auftreten irgendwelcher degenerativer Veränderungen der B-Zellen.

Verlängertes Fasten führt bei Ratten zu einem als "Hungerdiabetes" bezeichneten Zustand. Dabei treten keine Hyperglycämie und Glucosurie auf, aber eine Ketonämie, eine herabgesetzte Glucosetoleranz und eine Glykolysehemmung in der Leber sind zu beobachten. Nach LAMPRECHT und TRAUTSCHOLD liegt hier ein Triosephosphatblock vor.

Bei hungernden Ratten sah man nun, daß die blutzuckersenkende Wirkung des D 860 gegenüber normalen Ratten wesentlich abgeschwächt war, während

der Insulineffekt verstärkt war. Da auch hier wieder das Ausmaß der Blutzuckersenkung in enger Beziehung zur Leistungsfähigkeit des B-Zellsystems steht, so ergibt sich aber aus der Tatsache, da sich die Hemmung der Triosephosphatdehydrierung bei der fastenden Ratte nach BZ 55-Vorbehandlung schon mit 1/20 der sonst notwendigen Insulinmenge verringern läßt, daß noch andere Mechanismen bei der Beeinflussung des Hungerdiabetes durch Sulfonylharnstoffe eine Rolle spielen müssen.

Unter der Vorstellung, daß das erbliche Fettsucht-Hyperglycämiesyndrom der Maus von allen tierischen Diabetesformen am ehesten dem menschlichen Altersdiabetes nahekommt, war die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe hierbei von besonderem Interesse. Dabei sah man weder im akuten Versuch noch bei chronischer Verabreichung von BZ 55 einen Effekt auf den Blutzucker, während nicht fette Mäuse die übliche Blutzuckersenkung zeigten. Auch auf die Gewichtszunahme sowie die Fettsäuren- und Cholesterinsynthese hatte BZ 55 keine Wirkung.

b) Klinische Daten zur Abhängigkeit des Sulfonylharnstoffeffektes von der alimentären Ausgangslage

Bei den klinisch-experimentellen Untersuchungen muß man zwischen den Untersuchungen, die an Stoffwechselgesunden durchgeführt wurden und denjenigen an Diabetikern unterscheiden. Die an Stoffwechselgesunden gewonnenen Ergebnisse sind keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse gegenüber den Tierversuchen. Dagegen sind die Verhältnisse beim Altersdiabetiker, der auf die Sulfonylharnstofftherapie anspricht, von höchstem Interesse, da sich diese Diabetesform bisher nicht sicher im Tierversuch reproduzieren läßt, letztlich also Rückschlüsse auf den Mechanismus der Stoffwechselbesserung bei Altersdiabetikern nur aus Beobachtungen an Patienten gezogen werden können. Manche Überlegungen sprechen dafür, daß die Sulfonylharnstoffe an einer für die Pathogenese dieser Diabetesform wesentlichen Stelle eingreifen, wobei in erster Linie an die Hemmung einer abnormen Glucoseproduktion von seiten der Leber gedacht wird. Es wird aber auch die Behebung einer, bisher noch unbewiesenen, Insulinabgabestörung der B-Zellen diskutiert.

Schon bei den ersten klinischen Untersuchungen sah man, was auch heute noch zu beobachten ist, daß jugendliche Diabetiker mit Neigung zur Acidose auf eine Sulfonylharnstofftherapie praktisch nicht ansprechen, während ein

großer Teil der älteren Diabetiker ohne Acidoseneigung mit der Senkung des Blutzuckerspiegels und der Glucosurie reagieren. Aus den Arbeiten von WRENSHALL, BOGOCH und RITCHIE über den Pankreasinsulingehalt der verschiedenen Diabetestypen (BORNSTEIN und LAWRENCE, SELZER und SMITH) ergibt sich, daß eine Beziehung zwischen Therapieerfolg und endogenen Insulinreserven bestehen muß. Auf der anderen Seite besteht die Möglichkeit, daß die Sulfonylharnstofftherapie nur einen bestimmten Stoffwechseldefekt auszugleichen vermag, der nur für den Altersdiabetiker charakteristisch ist.

Seit den ersten klinischen Veröffentlichungen über die BZ 55-Therapie des Diabetes bis heute, sind zahlreiche übereinstimmende Berichte in allen Teilen der Welt erschienen, so daß sich heute ein sehr einheitliches Bild über den klinischen Wert der oralen Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen ergibt, das auf der sorgfältigen Kontrolle von zehntausenden von Zuckerkranken beruht. Der Umfang der Sulfonylharnstofftherapie in der ganzen Welt läßt sich nur schwer abschätzen, da die Indikationen teilweise recht unterschiedlich gestellt werden und auch die Vorstellungen die man in verschiedenen Ländern von einer idealen Einstellung der Zuckerkrankheit hat, recht unterschiedlich sind.

In vielen Kliniken der USA unter dem Einfluß der Joslinschen-Schule wird von einer guten Diabeteskontrolle nur gesprochen, wenn die Nüchternblutzuckerwerte unter 110 mg % liegen, 1 Stunde nach den Mahlzeiten 150 mg %, nach 2 Stunden unter 130 mg % und nach 3 Stunden wieder unter 110 mg % und die Glucoseausscheidung 2 g/24 Stunden nicht überschreitet. Eine mässige Kontrolle liegt vor, wenn die Nüchternblutzuckerwerte unter 130 mg % und die postprandialen Blutzuckerwerte nach 1 Stunde unter 180, nach 2 Stunden unter 150, nach 3 Stunden wieder unter 130 mg % und die Gesamtglucoseausscheidung in 24 Stunden unter 5g betragen. Alle Fälle, die diese Werte überschreiten, gelten als schlecht kontrolliert. Aus diesen sehr strengen Maßstäben für eine gute Diabeteskontrolle ergibt sich ein wesentlich größerer Kreis an behandlungsbedürftigen Diabetikern als bei weniger strengen Maßstäben. So sind die hohen Zahlen der z.Z. mit D 860 in den USA behandelten Patienten einerseits und relativ großen Insulindosen andererseits zu verstehen, die durch eine Sulfonylharnstofftherapie ersetzt werden konnten.

In Großbritannien wird dagegen die diätetische Kontrolle der übergewichtigen Diabetiker stark betont und eine zusätzliche Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen nur für gerechtfertigt gehalten, wenn sich durch Gewichtsabnahme keine Besserung der Stoffwechsellage erreichen läßt.

SCHÖPFLING, PFEIFFER und Mitarbeiter haben die Zusammensetzung des Krankengutes der Frankfurter Diabetiker-Ambulanz aus der Zeit vor und nach Einführung der Sulfonylharnstofftherapie verglichen. Dabei ergab sich, daß der prozentuale Anteil der nur diäetisch eingestellten Patienten von 15,7 auf 12,9 % aller überwachten Patienten nur gering abgenommen hat. Dagegen wurden vor der Einführung der Sulfonylharnstofftherapie 84,3 % der Patienten mit Insulin behandelt, bereits 2 Jahre später betrug der Anteil der insulinbehandelten Patienten aber nur noch 42,8 %. 43 % der Diabetiker erhielten D 860. Bei der Indikationsstellung zur Sulfonylharnstofftherapie bei leichten Fällen von Zuckerkrankheit müssen strenge Maßstäbe angelegt werden, da bei Durchführung des sog. doppelten Blindversuches eine erstaunlich hohe Zahl von Patienten auf Placebogaben ansprach (HURWITZ und Mc CUISTION).

Seit Beginn der Sulfonylharnstofftherapie hatte man gesehen, daß nur bestimmte Diabetiker auf diese Behandlung ansprachen. Es wurden seitdem Korrelationen zwischen der Einstellbarkeit auf die Sulfonylharnstofftherapie einerseits und Konstitutionstyp, Alter, Manifestationalter des Diabetes, Dauer des Diabetes, Dauer der vorangegangenen Insulinbehandlung, notwendige Insulindosis sowie diabetische Komplikationen andererseits aufgestellt. Die Erfahrungen sind einheitlich und fanden erst jüngst in einer großen Sammelstatistik von O'DONOVAN (1959) eine Bestätigung, und zwar umfaßt sie ein Krankengut von 9.146 mit D 860 behandelten Diabetikern.

Es fand sich zunächst, daß übergewichtige Diabetiker etwas besser als normal oder untergewichtigere Diabetiker auf die Sulfonylharnstoffe ansprechen. Dieser Befund ist bei Patienten mit einem Insulinbedarf unter 10 E noch nicht statistisch zu sichern, wird jedoch bei einem Bedarf zwischen 10 und 20 E sehr deutlich. Es gelang die Einstellung der adipösen Diabetiker in 72 %, bei mageren Diabetikern dagegen nur in 27,5 % (MOHNIKE, ULRICH und JUTZI). Die kritische Insulindosis, d.h. die Dosis, bei der die Erfolgsaussichten einer Sulfonylharnstoffbehandlung gering werden, wird mit einem Insulinbedarf bis 20 E angegeben. Bei einem Insulinbedarf zwischen 20 und 30 E sinkt die Erfolgsquote auf etwa 50 %. Man kann also sagen, je höher der Insulinbedarf, desto geringer sind die Aussichten auf eine erfolgreiche Sulfonylharnstoffbehandlung. Die Dauer des Diabetes und der vorherigen Insulinbehandlung wirkt sich nur schwach auf die Einstellbarkeit aus. Nach BERTRAM und Mitarbeiter wirkt sich die Dauer der vorherigen Insulintherapie vor allem bei einem Insulinbedarf über 20 E aus.

Zwischen dem Alter, in dem die Zuckerkrankheit manifest wurde, und der Einstellbarkeit, besteht eine stark positive Korrelation. Die Erfolgsaussichten werden erst gut bei einem Manifestationsalter über 40 - 45 Jahre. Die genannten Kriterien treffen in gleicher Weise für beide Geschlechter zu. BOLLER und KÖCK untersuchten bei ihren Diabetikern außer den genannten Kriterien den Einfluß einer erblichen Diabetesbelastung auf die Einstellbarkeit und es waren die Erfolge bei Vorhandensein einer hereditären Belastung nicht schlechter als bei fehlender Belastung. Als wichtigste Faktoren bestimmen also der Diabetestyp (grob durch das Körpergewicht erfaßt), der Insulinbedarf und das Manifestationsalter der Zuckerkrankheit die Einstellbarkeit der Patienten. Man sollte aber nicht grundsätzlich bei jedem noch nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker einen Behandlungsversuch unternehmen. Beim jugendlichen Diabetiker mit einem Insulinbedarf über 20 E oder mit Glykosurien über 50 g/Tg unter Standardkost und deutlicher Acetonurie ist die Sulfonylharnstoffbehandlung ausgeschlossen. Desgleichen aber auch beim Diabetiker, bei dem sich die Krankheit jenseits des 40. Lebensjahres manifestiert hat, wenn er erstens früher ein Coma diabeticum durchgemacht hat, zweitens unter Standardkost wesentlich mehr als 50 g/Tg Glucose ausscheidet und drittens eine deutliche Acetonurie entwickelt. Über eine erfolgreiche Sulfonylharnstoffbehandlung bei frisch aufgetretenem, kindlichem und jugendlichem Diabetes sind nur Einzelbeobachtungen bekannt geworden, es sind dies aber nur Ausnahmen der oben beschriebenen Regeln.

Es wurden auch Behandlungserfolge mit Sulfonylharnstoffen bei Sonderfällen von Zuckerkrankheit und eine Wirkung bei seltenen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beschrieben. Wegen der Seltenheit dieser Zustände handelt es sich dabei nicht um Probleme von praktischer Bedeutung, aber diese Beobachtungen eröffnen interessante Ausblicke auf den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe. Dabei ist zu erwähnen, daß Patienten mit leichtem Diabetes nach partieller Pankreatektomie gut auf Sulfonylharnstoffe ansprechen. Bei stärkerem Diabetes infolge partieller Zerstörung des Pankreas durch chronische Pankreatitis, infolge partieller Pankreatektomie oder infolge eines Pankreaskopfcarzinoms war kein blutzuckersenkender Effekt des D 860 mehr nachzuweisen. Im Gegensatz zu der beim Hund beschriebenen "insulinpotenzierenden" Wirkung der Sulfonylharnstoffe ließ sich ein derartiger Effekt beim Menschen jedoch nicht nachweisen. Bei Diabetes und Hämochromatose (Bronzediabetes) beobachtete man Gaben von Sulfonylharnstoffen allein oder in Kombination mit Insulin. Dabei fehlt ein sicherer Effekt auf die Hyperglycämie und Glykosurie, auch eine Insulineinsparung ließ sich nicht erreichen. Es ist aber denkbar, daß bei leichteren Formen von Bronzediabetes ein gewisser

Effekt zu erzielen ist, der mit den positiven Ergebnissen beim leichten Alloxandiabetes zu vergleichen wäre (CREUTZFELDT und SÖLING). In einer Reihe von Fällen, in denen es im Verlauf einer Steroidtherapie zum Auftreten eines Diabetes gekommen war, erwiesen sich die Sulfonylharnstoffe als praktisch unwirksam. Man kann daraus schließen, daß die Sulfonylharnstoffe keinen sehr starken Effekt auf die komplexe Stoffwechselstörung ausüben, die der glucocorticoidbedingten Hyperglycämie zugrunde liegt. Da jedoch der Steroiddiabetes beim Menschen nur auftritt, wenn der erhöhte Insulinbedarf infolge unterwertigem B-Zellsystem nicht kompensiert werden kann, ergibt sich aus diesen Beobachtungen wieder eindeutig, daß die Sulfonylharnstoffe beim Menschen ein leistungsfähiges B-Zellsystem zur Entfaltung ihrer antidiabetischen Wirkung benötigen.

Manche Autoren versuchten Patienten mit Morbus Cushing und Diabetes mit Sulfonylharnstoffen einzustellen. Ihre Ergebnisse sind widersprechend. Wahrscheinlich hängt es vom Ausmaß der funktionellen Reserven des B-Zellsystems ab, ob die Sulfonylharnstoffe noch wirksam werden können. Auch Patienten mit Acromegaliediabetes infolge intrasellärer Tumoren zeigten unterschiedliche Behandlungserfolge. Bei manchen Fällen gelang die Einstellung mit Sulfonylharnstoffen, in anderen wieder nicht. Auch dieses unterschiedliche Ergebnis läßt sich mit der Schwere des jeweiligen Diabetes, also dem Ausmaß der B-Zellinsuffizienz erklären. Interessant ist die Beobachtung von MOHNIKE, ULRICH und JUTZI sowie STÖTTER, daß Diabetiker mit gleichzeitig bestehender Hyperthyreose schlechter als andere Diabetiker auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprechen.

Bei einer Anzahl von Patienten mit einer Insulinresistenz, also einem abnorm hohen Insulinbedarf, bei denen sich aber keine Antikörper gegen Insulin nachweisen ließen, versuchte man eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Die Beobachtungen zeigten, daß in Fällen von echter Insulinresistenz oder abnorm hohem Insulinbedarf ein Versuch mit Sulfonylharnstoffen angezeigt ist. Dabei tritt die Wirkung oft erst nach mehrtägiger Behandlung mit hohen Dosen ein. Die besten Aussichten scheinen Fälle mit sog. hepatischer Insulinresistenz zu haben, über diesen Wirkungsmechanismus der Behandlungserfolge ist noch nichts bekannt, aber auch die hepatische Insulinresistenz ist ja in ihrer Genese noch ungeklärt.

Bei Diabetes renalis, der krankhaften Störung der Glucoserückresorption, bleibt auch die mehrtägige Gabe von Sulfonylharnstoffen erfolglos, sie wird also genau so wenig beeinflußt, wie die normale Nierenschwelle für Glucose.

In einem Fall von GIERKEscher Glykogenspeicherkrankheit, bei der nach Glucagongabe keine Blutzuckersteigerung eintrat, fand BULGARELLI nach BZ 55 eine gute Blutzuckersenkung. Es ist dies besonders interessant, da die Beobachtung zeigt, daß eine Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffgaben auch zustande kommt, wenn die Leberglykogenolyse bereits stark gehemmt ist, wie sich nicht nur aus der pathologischen Glykogenspeicherung, sondern im speziellen Fall aus dem negativen Ausfall des Glucagontest ergibt.

Im großen und ganzen stehen die bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern erhobenen Befunde in guter Übereinstimmung miteinander. Die vielen noch vorhandenen Widersprüche demonstrieren lediglich, wie kompliziert das Problem ist. Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen ist der Effekt der Sulfonylharnstoffe auf den Kohlenhydratstoffwechsel eindeutig abhängig vom Vorhandensein intakter B-Zellen, also einer ausreichenden, endogenen Insulinproduktion. Es muß jedoch als fraglich angesehen werden, ob mit einer einfachen Insulinfreisetzung oder gar dauernder Stimulierung der Insulinsekretion der Wirkungsmechanismus vollständig erklärt werden kann.

Ein wichtiges Argument gegen einen verstärkten Insulineffekt als Wirkungsprinzip während der Dauertherapie ist die Tatsache, daß die Gewichtszunahme von Diabetikern, die erfolgreich mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, wesentlich geringer ist als bei Patienten unter Insulinbehandlung (STRAUZENBERG und HALLER). Dieser Unterschied im Stoffansatz kommt besonders beim normal und übergewichtigen Patienten zum Ausdruck.

Im Allgemeinen bleibt der Stoffwechsel bei gut auf die Sulfonylharnstoffe reagierenden Patienten bei monate- und jahrelanger Therapie kompensiert. In einer Reihe von Fällen ist aber auch die Tatsache bekannt, daß nach einer Zeit es wieder zum Ansteigen von Blutzucker und Glykosurie kommt. Man sprach in diesen Fällen vom sog. Spätversagen. Die Häufigkeit dieses Ereignisses wurde bis zu 14 % angegeben. Als Ursache sind dabei verschiedene exogene und endogene Faktoren zu vermuten. Mangelhaftes Einhalten der Diät, interkurrente Infekte, Traumen und Operationen zwingen dann doch zur Umstellung auf Insulinbehandlung.

III. GUANIDINDERIVATE

Während man erst seit 20 Jahren die blutzuckersenkenden Eigenschaften der Sulfanilamidderivate kennt, war die hypoglycämiesierende Wirkung des Guanidins schon vor der Entdeckung des Insulins bekannt. Der schon mehr als 30 Jahre zurückliegende Versuch, ein Derivat des Guanidins, das Synthalin, in die Therapie des Diabetes mellitus einzuführen, scheiterte. Seit etwa 3 Jahren wird nun aber, besonders in den USA, ein anderes Derivat des Guanidin, das Phenylaethylbiguanid (DBI) in wachsendem Maße in der Behandlung des Diabetes verwendet.

UNDERHILL und BLATHERWICK sahen 1914, daß es bei Versuchstieren nach Parathyroidektomie nicht nur zu einer Tetanie, sondern auch zu einer Senkung des Blutzuckers kam, begleitet von einem Schwinden des Leberglykogens. Die Hypoglycämie trat zeitlich vor der Tetanie auf. WATANABE führte als erster die Hypoglycämie nach Parathyroidektomie auf eine Erhöhung des Guanidingehaltes im Blut zurück und versuchte deshalb durch Injektion von Guanidin am Kaninchen eine Hypoglycämie zu erzeugen. Bei Injektion von 150 mg/kg kam es in den meisten Fällen zu einer leichten bis mittelschweren Blutzuckersenkung. Nach der Guanidinjektion trat zuerst eine Hyperglycämie und erst später, nach etwa 7 Stunden, eine Hypoglycämie auf. Tiere, die eine Hypoglycämie zeigten, starben meist innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion. Durch Glucosegabe konnte zwar der Blutzuckerspiegel normalisiert werden, die toxischen Effekte und der Tod unter Krämpfen konnten aber nicht verhindert werden. Hypoglycämie und Tetanie waren durch Calciumlaktatinjektion vorübergehend zu verhindern. MINOT zeigte in späteren Versuchen, daß Calcium einen gewissen schützenden Effekt gegenüber der Guanidinintoxikation ausübt, wenn die Leber weitgehend glykogenarm ist. Dieser Effekt wurde auf eine Steigerung der Glykogensynthese aus Laktat in der Leber unter dem durch Calcium begünstigten Einfluß von Adrenalin zurückgeführt. Heute weiß man, daß dem Adrenalin lediglich eine glykogenolytische und keine Glykogensynthese fördernde Eigenschaft zukommt.

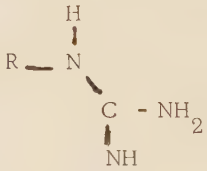
CLARK stellte 1923 fest, daß die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidins um so stärker war, je weniger Glykogen die Leber enthielt. Er folgerte daraus, daß es nach Guanidin zunächst zu einer Stimulierung des sympatischen Nervensystems kommt, die zur Hyperglycämie führt, falls Glykogen in der Leber vorhanden ist. Gleichzeitig erfolgt auch eine Reizung des Vagus,

die, wenn der sympatische Effekt abgeklungen ist, durch Stimulierung der Insulinausschüttung aus dem Pankreas zur Hypoglycämie führt.

Zur Erklärung der blutzuckersenkenden Wirkung des Guanidins kommt aber noch ein anderer Wirkungsmechanismus in Frage .WATANABE hatte nach Guanidin einen Anstieg des anorganischen Phosphates im Blut festgestellt. MINOT fand eine Erhöhung des Blutlaktatspiegels. Diese Befunde sprechen für eine Hemmung der Atmung und eine Steigerung der Glykolyse. Der Mechanismus der Atmungshemmung durch Guanidin wurde von HOLLUNGER weitgehend geklärt. Dieser konnte nachweisen, daß Guanidin den Elektronentransport über die Atmungskette zum Sauerstoff auf der Stufe des Cytochrom c hemmt. Die Hemmung der Atmung führt zu einer Steigerung der Glykolyse und damit zum gesteigerten Glucoseverbrauch.

a) Pharmakologische Eigenschaften

Die Untersuchungen zur Klärung der Konstitution der blutzuckersenkenden Wirkung verschiedener Guanidinderivate ergab, daß ein freier Guanidinrest, der nur an einem Stickstoff substituiert sein darf, Voraussetzung für eine hypoglycämisierende Wirkung ist, d.h. die wirksamen Guanidinderivate entsprechen der Formel:

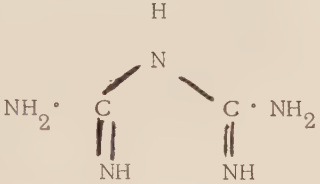


Es gibt 3 Gruppen wirksamer Guanidinderivate:

a) Monoguanidine
b) Diguanidine
c) Biguanidine

Zu der Gruppe a gehören Substanzen, bei denen das Guanidinmolekül am Stickstoff durch einen Alkyl-, einen Arylrest oder eine andere organische Gruppe substituiert wurde. Dazu gehören z.B. : Agmatin, Guanylpiperitin, Isoamylguanidin (Galegin), β-Phenyläthylguanidin und die Guanidincarbonsäure. Zu den Diguanidinen gehören die wirksamsten der bisher bekannt gewordenen, blutzuckersenkenden Guanidinderivate. Das Dekamethylendi-

guanid ist unter dem Namen Synthalin A in die Diabetestherapie eingeführt worden. Die bisher am gründlichsten untersuchten Guanidinderivate sind die Biguanide:



Die blutzuckerwirksamen Biguanide teilt man mit SHAPIRO in zwei Gruppen ein:

1. Derivate des N_1-Phenylpolymethylenbiguanid
2. Alkylbiguanide

In Versuchen an stoffwechselgesunden Mäusen mit einer Reihe 1-mono-substituierter Biguanide führte das 1-Butyl-biguanid (W 37) zu einer maximalen Blutzuckersenkung. Zwei- und mehrfach Butyl-substituierte Biguanide erwiesen sich in entsprechenden Versuchen weniger wirksam als W 37. In vergleichenden Versuchen senkt W 37 den Blutzuckerspiegel von Ratten deutlich stärker als 1-β-Phenylaethyl-biguanid (DBI oder W 32), während an Meerschweinchen eine gleichartige Beeinflussung des Blutzuckers durch diese beiden Substanzen zu erreichen ist. Von den beiden Verbindungen ist W 32 toxischer als W 37. Die blutzuckersenkende Wirksamkeit von W 32 und W 37 wechselt bei den verschiedenen Tierspezies. Am Meerschweinchen wirkt W 32 stärker, an der Ratte W 37. Beide Substanzen führen zu einer Steigerung der Laktat-und Pyruvatkonzentration im Blut. Es finden sich zahlreiche Hinweise für eine Stimulierung des andrenergischen Systems.

Die tierexperimentellen Untersuchungen zur Frage der Toxikologie und der Nebenwirkungen der Biguanide sind nicht mit voller Gültigkeit auf den menschlichen Organismus zu übertragen, sie sind aber richtungsweisend.

Nach einer Dosierung von 50 mg/kg Butylbiguanid (W 37) ließen sich keine wesentlichen pathologisch-anatomisch faßbaren Veränderungen feststellen. Nach Gaben von 300 mg/kg (70 fache therapeutische Dosis) wurden toxische Leberparenchymschäden bei der Ratte beobachtet. Dabei sprechen die Veränderungen für einen schleichenden, peripheren Leberzellschaden, der in Übereinstimmung mit dem chronischen Toxizitätsversuch (GEORGII und MEHNERT) in eine interlobäre Vernarbung der Leber ausläuft. Für die Entstehung einer Leberzirrhose reichen die beobachteten, toxischen Leberveränderungen nicht aus, denn es fehlen hierzu gröbere, akute Leberzellne-

krosen unter dem Bild der Leberdystrophie. Eine toxische Wirkung des Butylbiguanids auf die Niere der Ratte besteht insofern, als es zu Lipoideinlagerungen in die Epithelien der Harnkanälchen kommt. Diese Veränderung ist, wie die überlebenden Tiere des akuten Toxizitätsversuches zeigen, reversibel und entspricht nicht einer nekrotisierenden Nephrose. Im Vergleich zu den ebenfalls untersuchten Organveränderungen nach Phenyläthylbiguanid (W 32) ergeben sich bei Butylbiguanid (W 37) anscheinend ungünstigere Befunde. Sie betreffen die Glykogenspeicherfähigkeit der Parenchymzelle bei der Zirrhose und die Lipoidspeicherung im Epithel der Nierenkanälchen. Es ist für die Bedeutung dieses Widerspruches wesentlich zu betonen, daß W 37 doppelt so hoch dosiert worden ist wie W 32.

b) Wirkung bei Stoffwechselgesunden

Bei stoffwechselgesunden Patienten wird der Blutzuckerverlauf durch eine Biguanidbelastung nicht beeinflußt (CREUTZFELD und SÖLING). Warum der Blutzucker des nichtdiabetischen Menschen durch die Biguanide - zumindest durch eine einmalige Dosis - nicht beeinflußt wird, ist unbekannt. Der Befund gehört wohl in die Reihe derjenigen Untersuchungsergebnisse, die dafür sprechen, daß die Wirkung der Biguanide auf den Kohlenhydratstoffwechsel nicht in einer Intensivierung der Insulinwirkung besteht. Wäre die Biguanidwirkung letzten Endes eine Insulinwirkung, wie wir es ja für die Sulfonylharnstoffe heute annehmen, dann müßte wenigstens eine gewisse Wirkung auf den Blutzuckerspiegel auch beim Stoffwechselgesunden nachweisbar sein.

Aus den Untersuchungsergebnissen von GUTSCHE an Blutzuckergesunden und Diabetikern ist zu entnehmen, daß Biguanidderivate die Qualität einer physiologischen wie diabetischen Blutzuckerkurve unter einer Glucosedoppelbelastung nach Staub-Traugott nicht ändern. Damit weisen sie den gleichen Effekt wie die Sulfonylharnstoffe auf, wie STÖTTER und Mitarbeiter früher zeigen konnten. Ein Unterschied scheint lediglich in der geringeren Senkung des Niveaus unter Biguanid im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen zu liegen.

MICHEL überprüfte das Verhalten des Blutzuckers von Gesunden und Diabetikern durch einmalige Belastungsversuche mit Phenyläthylbiguanid (W 32)und Butylbiguanid (W 37). Die verabfolgte Testdosis betrug 200 bzw. 400 mg nüchtern. Dabei war der Kurvenverlauf unter W 32 sehr schwankend und un-

regelmäßig. Nach deutlicher Steigerung kam es dann zu Senkungen, die von erneuten Hyperglycämien gefolgt wurden. Erst nach 2 1/2 Stunden trat eine gleichmäßige Senkung des Blutzuckers ein. Unter W 37 war der Kurvenverlauf gleichmäßiger. Eine gewisse Umkehr der Reaktion des Blutzuckers trat bei Erhöhung der Testdosis von 200 auf 400 mg ein. Hier ergaben sich unter W 37 Blutzuckersteigerungen, die bei Gaben von W 32 nicht mehr gesehen wurden.

c) Wirkung bei Diabetikern

Die größte klinische Erfahrung mit den Biguaniden haben zweifelsohne amerikanische Kliniker wie LEO, KRALL, ROBERT, BRADLEY und PRISCILLA WHITE. In einem Zeitraum von 3 1/2 Jahren wurden von ihnen mehr als 450 Fälle genau beobachtet und beschrieben. Die Untersuchungen durchliefen dabei drei Stadien. Im ersten Stadium wurden ohne spezielle Auswahl Diabetiker herangezogen, um die grundsätzlichen Merkmale wie Wirksamkeit, Dosis, Nebenwirkungen usw. der Biguanide, besonders des Phenyläthylbiguanid, kennenzulernen. Im zweiten Stadium wurde die größte Zahl der Patienten aus der Gruppe der schwer einstellbaren Fälle ausgewählt. Der Grund hierfür war, daß die leicht einstellbaren Fälle mit Diät, Insulin oder Sulfonylharnstoff-Derivaten behandelt werden können, während man bei den labilen Typen nach neuen Möglichkeiten einer erfolgreichen Behandlung suchen muß. In der ersten Zeit waren dies meist Patienten, die einen instabilen oder juvenilen Diabetes hatten. Da diese Gruppe allein aber ein unklares statistisches Bild ergibt, wurden in dem dritten Stadium Patienten hinzugenommen, die erst spät an Diabetes mellitus erkrankt waren. Ihre ersten Ergebnisse standen im Gegensatz zu den günstigen Zahlen anderer Beobachtet und zwar zeigten 88 % signifikante Blutzuckersenkung, bei einem Teil dieser Patienten mußte die Behandlung wegen Nebenwirkungen aber unterbrochen werden. 44 % vertrugen die Medikamente nicht oder waren Versager. Wenn aus der Biguanidgruppe alle die Diabetiker ausscheiden, deren Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr begann und deren Diabetesdauer länger war als 10 Jahre, so nähert sich die Erfolgsgruppe von insgesamt 63 % der Sulfonylharnstofferfolgsrate von 69 %. Allerdings mußte die Therapie mit Biguaniden öfters unterbrochen werden als bei den Sulfonylharnstoffen. Bis heute liegt noch kein Hinweis dafür vor, daß organische Funktionsstörungen oder eine allgemeine Toxizität beim Menschen zu befürchten ist. Bei den von den obigen Klinikern beobachteten Patienten trat niemals eine signifikante Veränderung bei langfristiger Beobachtung der Leber, der Nieren oder der hämato-

logischen Befunde auf. Nebenwirkungen können ein Problem sein, wenn die Biguanide nicht korrekt angewendet und die Patienten nicht sorgfältig beobachtet werden. Mit zunehmender Erfahrung konnte die Quote der Nebenwirkungen erheblich reduziert werden.

Zusammengefaßt hatten die Beobachtungen der amerikanischen Forscher ergeben, daß in einer Reihe von jugendlichen und anderen instabilen Diabetikern eine Verbesserung und Stabiliserung des Stoffwechsels mit weniger hypoglycämischen Reaktionen beobachtet werden konnten. Außerdem war in dieser Gruppe die notwendige Insulindosis häufig verringert worden. In einer signifikanten Anzahl von Patienten waren die Biguanide auch bei Anlegen des strengsten Maßstabes wirksam. Die Biguanide haben sich demnach, wenn sie vertragen und richtig angewendet werden, in weitestem Umfange bei den verschiedenen Typen des Diabetes bewährt. Zahlreiche dieser Patienten konnten mit anderen, oralen Antidiabetika nicht erfolgreich behandel werden.

Trotz des Gesagten sind weitere Studien und Beobachtungen notwendig, um das gegenwärtige Wissen über die Biguanide und andere hypoglycämisch wirksame Substanzen zu vertiefen. Nur dann werden sich der wirkliche Wert und die Grenzen ihres therapeutischen Einsatzes bestimmen lassen.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) Versuchsdisposition der Belastungen mit oralen Antidiabetica

Für die vorgesehenen, vergleichenden Studien zum Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika wurden die Testsubstanzen der Sulfonalharnstoff- und Biguanidreihe in unterschiedlicher Dosisproportion, teils bei verschiedener alimentärer Ausgangslage verabreicht. Ein Teil der Untersuchungen wurde an stoffwechselgesunden Patienten durchgeführt, die sich wegen einer anderen Erkrankung in stationärer Behandlung befanden. Der andere Teil bestand aus Diabetikern, die ohne besondere Auswahl zu den Untersuchungen herangezogen wurden. Dabei lagen verschiedene Schweregrade des Diabetes, eine unterschiedliche Diabetesdauer und verschiedene Vorbehandlungsmethoden zugrunde. Die Probanden blieben für die Dauer eines Vormittags nüchtern und hatten vor der Testbelastung keine besondere Kostumstellung erhalten. Die Blutzuckerbestimmungen wurden mit Ausnahme zweier Gruppen in halbstündlichem Abstand durchgeführt. Ein Blutzuckerwert war vor der Injektion des jeweiligen Antidiabetikums bzw. vor der oralen Einnahme bestimmt worden. Während der fortlaufenden Blutzuckerbestimmungen befanden sich die Patienten in körperlicher Ruhe. Insgesamt wurden 86 Patienten in 9 verschiedenen Gruppen akut mit einem Medikament aus der Reihe der oralen Antidiabetika belastet. Die Testanordnungen bestanden aus 4 größeren Gruppen mit je einem Vertreter aus der Reihe der oral wirksamen Antidiabetika:

1. Tolbutamid : D 860
2. Chlorpropamid : P 607
3. BH - 104
4. Biguanide

Als Vergleich wurde die Standarddosis von 1000 mg D 860 gewählt, die sich auch bei der Durchführung des intravenösen Tolbutamidtests, der akuten diagnostischen Belastung des Organismus mit einem Antidiabetikum der Sulfonylharnstoff-Reihe, klinisch bewährt hat.

b) Gruppierung der Probanden:

Die untersuchten 86 Patienten gliederten sich in 9 verschiedene Untergruppen und zwar nach Belastungswerten mit:

1. 1000 mg D 860 Nüchtern (10 Patienten)
2. 1000 mg D 860 Nichtnüchtern (15 Patienten)
3. 1000 mg D 860 Nüchtern + 40 γ Glucagon (10 Patienten)
4. 500 mg P 607 Nüchtern (9 Patienten)
5. 400 mg BH 104 Nüchtern (10 Patienten)
6. 200 mg BH 104 Nüchtern (6 Patienten)
7. 100 mg BH 104 Nüchtern (6 Patienten)
8. 300 mg Biguanid Nüchtern-Stoffwechselgesunde (10 Pat.)
9. 300 mg Biguanid Nüchtern-Diabetiker (10 Patienten)

Zu Beginn der Untersuchungen wurde den Patienten ein Nüchternblutzuckerwert bzw. Ausgangsblutzuckerwert entnommen. D 860, BH 104 und P 607 wurden dann langsam i.v. injiziert, das Biguanid wurde in Form von 6 Dragees à 50 mg per os, in einer Dosis, eingenommen. Bei D 860, P 607 und BH 104 wurden die dann folgenden Blutzuckerbestimmungen im Abstand von 30 Minuten post injektionem bis 180 Minuten p.i. abgenommen, so daß bei jedem Patienten jeweils 7 Blutzuckerwerte bei einer Belastung bestimmt wurden. Die Patienten der Gruppe mit Nüchternbelastungen nahmen auch während der laufenden Blutzuckerabnahmen keine Nahrung zu sich.

Die Biguanidbelastungen erstrecken sich über eine Zeit von 270 Minuten, wobei nach der Nüchternblutzuckerbestimmung in 30 Minuten Abstand die folgenden Blutproben entnommen wurden und die Patienten auch dabei nüchtern blieben.

In der Gruppe der 1.000 mg D 860-Belastungen + 40 γ Glucagon wurde D 860 i.v. injiziert und anschließend nach der von BUTTERFIELD angegebenen Methode Glucagon infundiert. Nach der Nüchternblutzuckerbestimmung wurde D 860 injiziert, 4 Minuten später der zweite Blutzuckerwert gemessen und anschließend die Infusion angelegt. Es wurden 40 γ Glucagon 20 Minuten infundiert, wobei also 2 γ/Minute durch eine kontrollierte Tropfenzahl gleichmäßig in die Blutbahn gelangen. Die gesamten 40 γ Glucagon waren in 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst worden. In 4 Minuten-Abständen wurden insgesamt 11 Blutzuckerwerte bestimmt.

c) Methodik der enzymatischen Blutzuckerbestimmung

Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach der enzymatischen Methode der "wahren Glucosebestimmung" durchgeführt (HUGGETT, KEILING, TELLER).

Da man heute weiß, daß die reduzierende Eigenschaft der Zucker, auf der ja die bisher gebräuchlichen Methoden der Blutzuckerbestimmung basieren, auch anderen Substanzen eigen sind, gewinnen die enzymatischen Bestimmungen immer mehr an Bedeutung. Sogar die Routinebestimmung des für den Diabetes mellitus einzig wichtigen Zuckers, der Glucose, ist jetzt enzymatisch auf breiter Basis möglich geworden. Das Verfahren beruht auf dem Vermögen der Glucose-Oxydase, die Oxydation der beta-d(+)-Glucose zu Gluconlacton zu katalysieren, das in Verbindung mit Wasser mit der Bildung von Gluconsäure reagiert. Dabei entsteht Wasserstoffsuperoxyd, das als Oxydationsmittel unter Katalyse durch Peroxydase den Wasserstoffdonator DH_2 in den rotbraunen Farbstoff D überführt. Die Menge dieses D ist dann ein Maßstab für die umgesetzte Glucosemenge und wird mit dem Eppendorf-Photometer mit dem 435 m μ -Filter photometrisch bestimmt.

Schematisch:

1. $\text{Glucose} + H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{Glucoseoxydase}} \text{Gluconsäure} + H_2O_2$

2. $H_2O_2 + DH_2 \xrightarrow{\text{Peroxydase}} 2\,H_2O + D$

Die Gesamtgleichung heißt dann:

$$\text{Glucose} + O_2 + DH_2 \xrightarrow[(POD)]{(GOD)} \text{Gluconsäure} + H_2O + D$$

Da die Reaktionen quantitativ ablaufen und GOD spezifisch auf D-Glucose eingestellt ist, handelt es sich hier um eine spezifische Bestimmungsmethode für "wahre Glucose". Dieser Test ist demnach spezifisch auf D-Glucose, andere Zucker wie Laevulose, Lactose, Galaktose, Pentosen, sowie andere reduzierende Substanzen, wie Glucuronsäure, Harnsäure, Vitamin C und Glutathion werden nicht erfaßt. Mannose, das Epimere der Glucose, ergibt eine positive, aber erheblich schwächere Reaktion als Glucose; jedoch sind keine pathologischen Bedingungen bekannt, unter denen Mannose im Blut vorkommt.

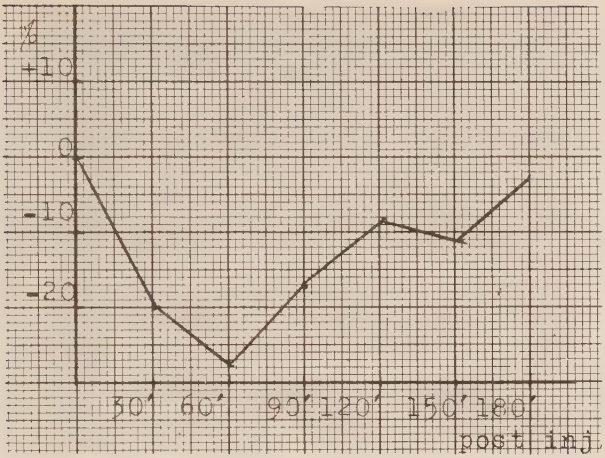
Zur Feststellung der Differenz von Glucosewerten bei Blutzuckerbestimmung nach Hagedorn-Jensen und der Ermittlung der "wahren Glucose" wurden von EISMANN an 25 nicht diabetischen Patienten 100 Vergleichsuntersuchungen durchgeführt; im Durchschnitt lagen dabei die Werte der "wahren Glucose" um 26 % tiefer. Nach Belastung mit 12 E Alt-Insulin ergaben sich bei 10 Nichtdiabetikern bei normaler Ausgangsdifferenz der beiden Methoden noch beträchtliche Unterschiede. In einer weiteren Serie wurden 56 Zuckerkranke aller Dekompensationsgrade mit Hilfe von 540 Bestimmungen kontrolliert, wobei sich bei einem Blutzuckerspiegel bis zu 250 mg % ein um 28 - 37 %

niedrigerer enzymatischer Blutzuckerwert fand, während bei einem Blutzuckerspiegel über 250 mg % gut die Hälfte der Patienten einen Gehalt der "wahren Glucose" aufwies, der weniger als 25 % unter dem nach Hagedorn-Jensen bestimmten Blutzuckerwert lag. Bei der Auswertung der anderen Hälfte entstand der Eindruck, daß die Differenz mit steigendem Blutzuckerspiegel größer wurde, jedoch 50 % nicht überschritt. Es wurden außer diesen genannten Untersuchungen von einem bestimmten Zeitpunkt an, bei 68 männlichen, nicht ausgewählten Patienten, unter denen sich bereits kompensierte, nicht kompensierte, schwer einstellbare und neu aufgenommene Diabetiker befanden, die Blutzuckerbestimmungen nur noch nach der enzymatischen Methode vorgenommen. Die Verlaufsbeobachtungen bei den 375 Untersuchungen erbrachten keinen Hinweis auf grobe Schwankungen der Blutzuckerprofilkurven. Nach den Beobachtungen von EISMANN hat sich die Bestimmung der "wahren Glucose" gegenüber der Blutzuckerbestimmung nach Hagedorn-Jensen als exakt bewährt, außerdem konnten Einzel- und Serienuntersuchungen mit z.T. deutlicher Zeitersparnis vorgenommen werden.

V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION:

a) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 1000 mg D 860 Nüchtern

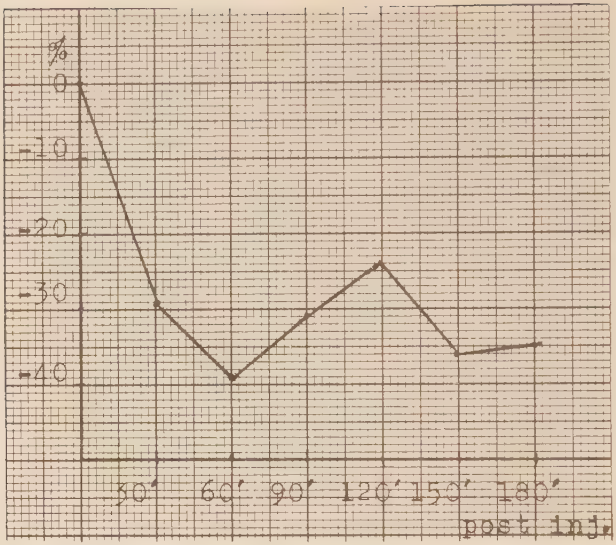
In dieser Gruppen wurden 10 männliche, stoffwechselgesunde Patienten im Alter von 26 bis 65 Jahren untersucht. Die Nüchternblutzucker lagen zwischen 55 und 116 mg % und nach Injektion von 1000 mg D 860 i.v. sanken die Blutzukkerspiegel bei allen Patienten, bei einem traten leichte hypoglycämische Schocksymptome in Form von Schweißausbruch auf. Die Blutzuckersenkung erreichte Werte bis 35 mg %, das waren 44 % des Nüchternblutzuckerwertes. Die Senkung des Blutzuckerspiegels trat meist in den ersten 30 Minuten post inj. ein und erreichte die tiefsten Werte bei allen Patienten noch innerhalb der ersten Stunde. Danach stiegen die Blutzucker wieder langsam an und hatten nach 180 Minuten im allgemeinen den Ausgangswert erreicht. Das Bild der durchschnittlichen Abweichungen der Blutzucker in % der Nüchternblutzucker war folgendes:



Die Patienten klagten nicht über irgendwelche unangenehme Sensationen während der D 860-Belastung bei der Dosierung von 1000 mg i.v., sogar bei einigen nicht verwerteten Voruntersuchungen, bei denen 2000 mg D 860 i.v. gegeben worden waren, wurde das Medikament sehr gut vertragen.

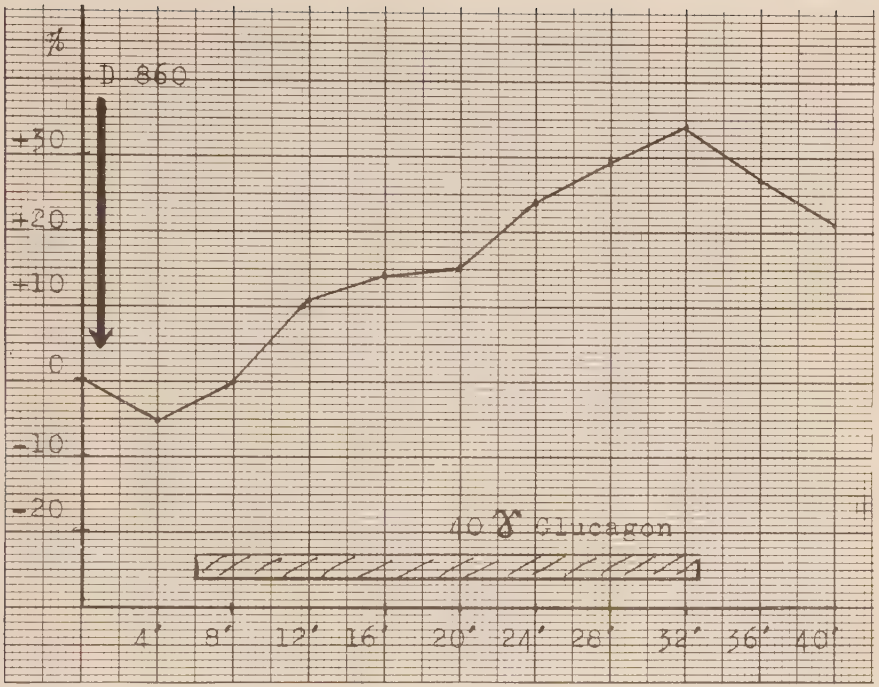
b) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 1000 mg D 860 Nichtnüchtern

Die 15 untersuchten Patienten dieser Gruppe waren Männer im Alter von 22 bis 68 Jahren, meist asthenischen Körperbaues, drei mit pyknischem Habitus. Die Patienten hatten das erste Frühstück zu Beginn der akuten Belastung mit 1000 mg D 860 bereits zu sich genommen. Der durchschnittliche Ausgangsblutzucker lag bei 118 mg %, nach Injektion von D 860 sank dieser Wert durchschnittlich auf 63 mg % herab, wobei vereinzelt Blutzuckerwerte von 29 und 35 mg % zu beobachten waren. Diese niedrigen Blutzuckerspiegel waren wieder mit leichten Schocksymptomen wie Schwäche- und Schweißausbruch verbunden und vorwiegend bei den jüngeren Patienten zu sehen. Da die Ausgangsblutzucker, die ja keine Nüchternblutzucker darstellen, etwas höher waren als letzterer, war der Effekt der Blutzuckersenkung deutlicher, in der graphischen Darstellung steiler. Da bei einigen Patienten das Maximum der Blutzuckersenkung bereits nach 30 Minuten, bei anderen erst nach 90 Minuten und später erreicht war, so sieht insgesamt die Kurve der durchschnittlichen Abweichungen der Blutzucker in Prozenten der Ausgangsblutzucker den Nüchternbelastungen sehr ähnlich, indem eine langsamere Blutzuckersenkung zu resultieren scheint:



c) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 1.000 mg D 860 Nüchtern + 40 γ Glucagon bei stoffwechselgesunden Patienten

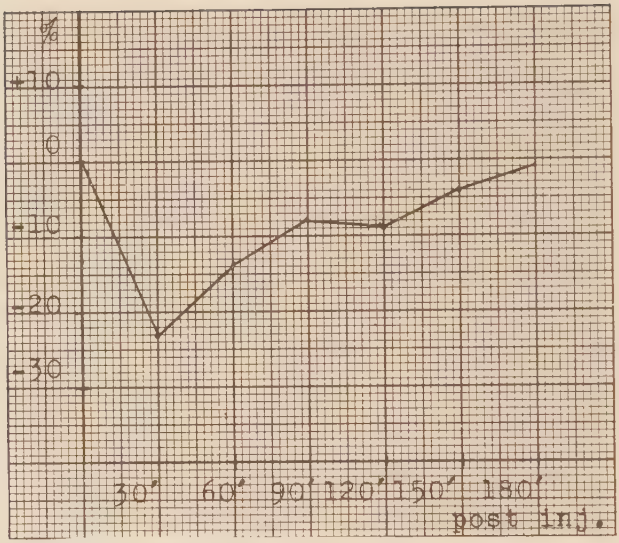
Der Vollständigkeit halber wurde diese Gruppe in die Untersuchungen mit einbezogen, die zeigen soll, daß der Glucagoneffekt durch Sulfonylharnstoffe nicht aufgehoben, sondern nur abgeschwächt wird, wenn man Glucagon und D 860 zusammen verabreicht. Man hatte früher ja geglaubt, daß die A-Zellen oder das Glucagon für die Sulfonylharnstoffhypoglycämie eine Rolle spielten. Diese Hypothese ist heute aber endgültig widerlegt. Die Beobachtungen an 10 männlichen Patienten des mittleren Lebensalters waren die gleichen, wie sie CREUTZFELDT und RUNGE beschrieben haben. Vergleichend zu den schon genannten Gruppen wurde den Patienten D 860 1.000 mg injiziert und direkt daran anschließend eine Infusion mit Glucagon in Lösung angelegt, wobei 40 γ Glucagon in 20 Minuten infundiert wurden. Zwei Blutzuckerwerte wurden im Abstand von 4 Minuten vor Beginn der Infusion und zwei, wieder im Abstand von 4 Minuten, nach Beendigung abgenommen. Mit dieser Methode waren in den Voruntersuchungen ohne D 860 Hyperglycämien bis durchschnittlich 56 % erzielt worden, bei Infusion von 40 γ Glucagon in 20 Minuten, Die durchschnittliche Abweichung der Blutzucker in % der Nüchternblutzucker betrug bei Injektion von 1.000 mg D 860 und Infusion von 40 γ Glucagon maximal + 34 %, in einigen Einzelkurven maximal bis + 66 % des Ausgangswertes.



Die Glucagonhyperglycämie ist also durchaus noch zu erkennen, aber sie ist nicht so stark ausgeprägt, wie normalerweise ohne vorherige Injektion von Sulfonylharnstoffen.

d) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 500 mg P 607 Nüchtern

Neun stoffwechselgesunde Patienten im Alter zwischen 24 und 63 Jahren wurden in dieser Gruppe mit 500 mg P 607 belastet. Die Patienten blieben für die Dauer der Untersuchungen nüchtern. Der durchschnittliche Nüchternblutzucker betrug 87 mg % und bereits nach 30 Minuten war der tiefste Wert der durchschnittlichen Blutzucker mit 77 mg % erreicht. Prozentual lag das Maximum der durchschnittlichen Abweichung der Blutzucker in Prozenten der Nüchternblutzucker bei -24 %. Dieser Wert stieg in den folgenden 150 Minuten wieder bis in Höhe des Nüchternblutzuckers und sogar etwas höher an. Es wurden nicht so niedrige Blutzucker wie bei D 860-Belastungen beobachtet, ebenfalls fehlten irgend welche Schocksymptome.



e) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 400 mg BH 104 Nüchtern

Mit dem bisher in der Praxis noch nicht verwandten Sulfonylharnstoff BH 104 wurden in drei Gruppen 22 Patienten mit jeweils verschiedener Dosierung des Mittels im akuten Versuch belastet. 10 männliche Patienten bekamen nüchtern 400 mg BH 104 i.v. injiziert und die Blutzucker wurden für die Dauer von 3 Stunden kontrolliert. Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten lag bei 37 Jahren. Die tiefsten Blutzuckerwerte waren bei allen Patienten schon nach 30 Minuten erreicht und lagen bei durchschnittlich 55 mg %, das war mit 45 % Blutzuckersenkung der größte Effekt im Vergleich zu allen in diesem Rahmen untersuchten Gruppen mit den verschiedensten oralen Antidiabetika. Dabei klagten die Patienten nicht über irgend welche Beschwerden und es wurden keinerlei hypoglycämische Symptome beobachtet. Bei der Hälfte der Patienten war nach 90 Minuten der Blutzuckerspiegel wieder in Höhe des Nüchternblutzuckers gestiegen und hielt sich im allgemeinen in dieser Höhe. Bei den älteren Patienten war nach 150 Minuten noch einmal die Tendenz zu einer Blutzuckersenkung in Form einer kleineren Zacke zu sehen. Sonst ließen sich keine Unterschiede in den Kurvenverläufen erkennen.

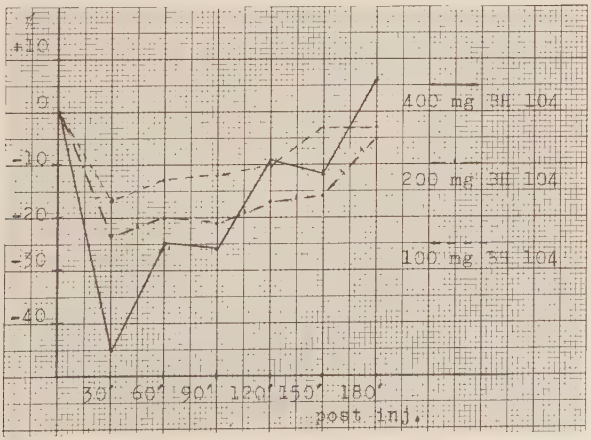
f) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 200 mg HB 104 Nüchtern

Mit reduzierter Dosis von BH 104 200 mg wurden 6 stoffwechselgesunde Patienten belastet und die resultierenden Blutzuckerkurven waren in etwa die gleichen wie die der 400 mg Belastungen. Die maximale, durchschnittliche Blutzuckersenkung erreichte aber nur -23% des mittleren Nüchternblutzuckers. Die niedrigsten Blutzuckerwerte waren wiederum nach dreißig Minuten erreicht, sie hielten sich aber scheinbar länger auf einem niedrigerem Blutzuckerspiegel. Auch bei dem akuten Versuch klagten die Patienten nicht über unangenehme Nebenwirkungen, hypoglycämische Erscheinungen traten nicht auf, wie ja bei den im ganzen etwas höheren Blutzuckerwerten auch nicht zu erwarten war.

g) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 100 mg BH 104 Nüchtern

Noch flacher als die bei 200 mg BH 104 beschriebene Kurve verlief die der 100 mg BH 104-Belastungen, die an weiteren 6 männlichen und stoffwechselgesunden Patienten überprüft wurden. Die Blutzucker sanken nur um 18 % unter die Nüchternblutzuckerwerte. Bei einem Teil der Kurven muß man die auftretenden Schwankungen sicher als das Bild einer normalen Nüchternblutzuckerkurve ansehen, die auch ohne Gabe von 100 mg BH 104 zu beobachten gewesen wäre.

Vergleichend nun die 3 Kurven der BH 104-Gruppen, dargestellt als durchschnittliche Abweichungen der Blutzucker in Prozenten der Nüchternblutzukkerwerte:



h) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 300 mg Biguanid Nüchtern, bei Stoffwechselgesunden

Die in dieser Gruppe untersuchten, 10 männlichen Patienten im Alter zwischen 17 und 72 Jahren bekamen nach Entnahme des Nüchternblutzuckerwertes 300 mg Biguanid, das per oral eingenommen wurde. Der größte Teil der Patienten war von asthenischem Körperbau und nur 2 ausgesprochene Pykniker. In 30 Minuten Abständen wurde über 270 Minuten hinaus der Blutzucker kontrolliert. Dabei zeigt nun die Kurve der durchschnittlichen Abweichungen der Blutzucker in Prozenten der Nüchternblutzuckerwerte keinerlei Blutzuckersenkung. Die Blutzuckerspiegel steigen anfangs etwas an, bis 10 % über den Wert des Nüchternblutzuckers, fallen nach 120 Minuten wieder etwas ab, pendeln im großen und ganzen aber nur um den Ausgangswert und zeigen keine Tendenz zu einer Blutzuckersenkung. Bei gesonderter Betrachtung fünf der älteren Patienten kann man in den Kurvenverläufen einen blutzuckersenkenden Effekt der Biguanide sehen. Diese 5 Patienten waren im Alter zwischen 40 und 72 Jahren und z.T. vom pyknischen Habitus. Das scheint doch wohl für eine Blutzuckersenkung die Voraussetzung sein zu müsseh. Denn bei diesen 5 Patienten konnte eine Blutzuckersenkung von maximal 20 % nach einer Zeit von 180 Minuten nach Einnahme des Biguanids beobachtet werden. Bei Beendigung der Untersuchungen nach 270 Minuten war noch die blutzuckersenkende Tendenz zu erkennen. Die Patienten gaben keine unangenehmen Nebenwirkungen und keine hypoglycämischen Erscheinungen an. Der niedrigste Blutzuckerspiegel wurde bei dem 72 jährigen Patienten nach 270 Minuten gemessen und stelite mit 64 mg % den tiefsten Wert dieser Gruppe dar.

i) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 300 mg Biguanid Nüchtern bei Diabetikern

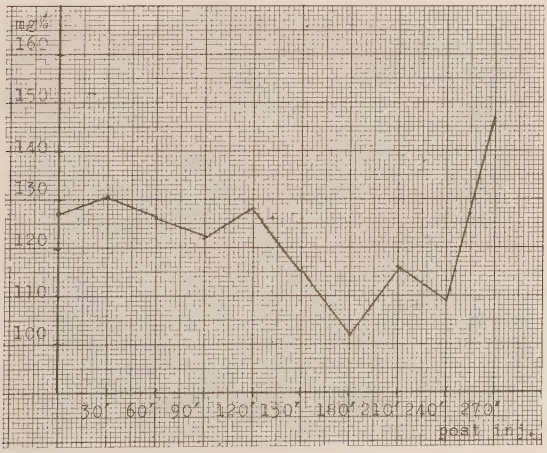
Die Diabetiker dieser Gruppe unterschieden sich hinsichtlich Diabetesdauer, Diabetesbehandlung, Alter und Geschlecht. Die durchschnittliche Diabetesdauer lag bei etwa 12 Jahren (von 1 Woche, über 4 Monate bis 26 Jahre) und die Gruppe bestand aus 6 weiblichen und 4 männlichen Patienten. Ein Patient litt an einer Hämochromatose (Bronzediabetes). Das durchschnittliche Lebensalter betrug 54 Jahre (19 - 72 Jahre). Bis zu dem Abend vor der Biguanidbelastung hatten die Patienten ihre gewohnte Menge an Insulin oder

Sulfonylharnstoffen zu sich genommen. Am Vormittag der Untersuchung blieben sie nüchtern und bekamen nur die 300 mg Biguanid. Wie bei der vorigen Gruppe wurde im Abstand von 30 Minuten für eine Zeitdauer von 270 Minuten laufend der Blutzucker kontrolliert. Bei den leichten und mittelschweren Diabetesfällen halten sich die Blutzuckerspiegel ungefähr in einer Höhe, gelegentliche Schwankungen dürften als reiner Nüchterneffekt zu werten sein. Die schweren Diabetesfälle zeigen trotz Biguanidgabe sofort ein Ansteigen des Blutzuckerspiegels, bei einer Patientin bis zu 258 % über den Nüchternblutzuckerwert hinaus. Es läßt sich also weder bei Betrachtung der einzelnen Kurven, noch in der Gesamtbetrachtung der durchschnittlichen Abweichungen der Blutzuckerwerte in Prozenten des Nüchternblutzuckerspiegels irgend eine blutzukkersenkende Tendenz erkennen.

Selbst bei einem 72 jährigen, pyknischen Patienten, bei dem der Diabetes erst eine Woche vor der Biguanidbelastung festgestellt worden war und der auf eine Gabe von 1.000 mg D 860 mit einer rapiden Blutzukkersenkung reagiert hatte, erzielten 300 mg Biguanid nur eine maximale Blutzuckersenkung von 19 % nach 180 Minuten. Dabei war der Blutzucker von anfangs 127 mg % auf 102 mg % gesunken. Schon nach einer weiteren Stunde stieg der Blutzucker wieder sprunghaft an und hatte bei Beendigung der Beobachtung den Nüchternblutzuckerwert schon um 16 % überschritten.

Hintereinander nun die Kurven des Patienten E., 72 Jahre:

- nach 300 mg Biguanid — Nüchternbelastung

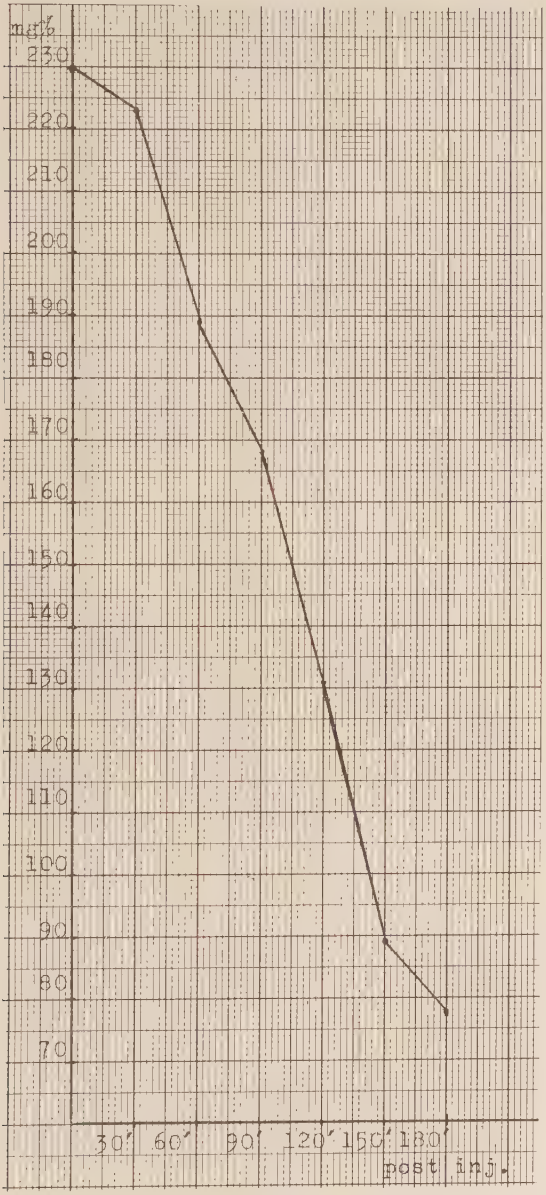


Die klinisch-experimentellen Untersuchungen gliedern sich ja in die, die an Stoffwechselgesunden und die an Diabetikern gewonnenen Erkenntnisse. Die Ergebnisse der Stoffwechselgesunden bieten grundsätzlich nichts neues gegenüber den Tierversuchen. Die Dosiswirkungsrelation für BZ 55 und D 860 ist beim Tier sorgfältig studiert worden (ACHELIS und HARDENBECK, MOHNIKE, M. A. ROOT, BÄNDER, HÄUSSLER und SCHOLZ). Die Höhe des Plasmaspiegels läuft parallel der oral oder i.v. verabreichten Sulfonylharnstoffdosis. Die Dauer der Blutzuckerwirkung hängt daher von der Geschwindigkeit der Acetylierung und der Ausscheidung ab. So traten bei den vorher genannten Untersuchungen genau wie im Tierreich nicht immer hypogylcämische Zustände auf, wenngleich größtenteils sehr niedrige Blutzuckerwerte erreicht wurden. Die bei Ratten, Mäusen und Kaninchen gesehenen hypoglycämischen Krämpfe sind durch Glucosegaben leicht zu beheben, wenn es nicht von selbst nach Überschreiten einer bestimmten Grenzdosis zur adrenergischen Gegenregulation kommt, die der Blutzuckersenkung entgegenwirkt und infolgederer der hypoglycämische Schock ausbleibt. Mit gleicher Reaktion ist auch beim Menschen zu rechnen, wenn es nicht zu Ausbildung einer schweren Hypoglycämie kommt. Bei den Nichtnüchternbelastungen, waren leichte Unterzuckerungszustände häufiger als bei Nüchternbelastungen, was den Schluß nahelegt, daß Patienten mit einem physiologisch etwas erhöhtem Blutzucker, wie er nach der Nahrungsaufnahme ja zu erwarten ist, stärker auf die Gaben von Tolbutamid reagieren.

CREUTZFELDT und FINTER hatten eine leichte Abschwächung der Glucagonhyperglycämie nach hohen Dosen von D 860 beim Kaninchen, aber keineswegs eine Aufhebung derselben gesehen. Sie vermuteten, daß es nach diesen Befunden unwahrscheinlich sei, daß die Wirkung der Sulfonylharnstoffe von einer Beeinträchtigung des Glucagonabbaus herrühre. Die vorliegenden Belastungen mit D 860 und Glucagon gleichzeitig führten zu den gleichen Ergebnissen wie sie CREUTZFELDT und FINTER beschrieben haben. Der Glucagoneffekt war noch deutlich zu erkennen, die Hyperglycämie erreichte aber durchschnittlich nicht die Höhe der Glucagonbelastungen , wie sie ohne D 860 resultiert hätten. Zeitlich war die Glucagonhyperglycämie nicht verändert, sie begann mit dem Zeitpunkt des Infusionsbeginns und hatte das Maximum bei Beendigung der Infussion erreicht, im Anschluß daran erfolgte sofort ein Absinken des erhöhten Blutzuckerspiegels.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten, vergleichenden Untersuchungen zwischen Tolbutamid und Chlorpropamid zeigten bei Verwendung von 500 mg Chlorpropamid bei einmaliger i.V. Belastung (das ist die Hälfte der bei Tolbutamid verwandten Dosis) ungefähr den gleichen blutzuckersenkenden Effekt .

- nach 1000 mg D 860 - Nichtnüchternbelastung



Nach GERAUER, der Chlorpropamid meistens bei sthenischem Altersdiabetes verwandte, genügen bei Chlorpropamid 1/4 bis 1/5 der bisher bei Tolbutamid und Carbutamid gebräuchlichen Dosen. Es kamen bei ihm sogar 61,2 % der Behandelten mit einer täglichen Gabe von 125 mg Chlorpropamid aus, was auf eine sehr langsame Ausscheidung schließen läßt.

Nachdem WATANABE die Hypoglycämie nach Parathyreoidektomie auf eine Erhöhung des Guanidingehaltes im Blut zurückführte, versuchte er, durch Injektion von Guanidin beim Kaninchen eine Hypoglycämie zu erzeugen. Dies gelang ihm, denn bei den meisten Fällen kam es nach Injektion von 150 mg/kg zu einer leichten bis mittelschweren Blutzuckersenkung. Oft war aber zu sehen, daß nach der Guanidininjektion zunächst eine Hyperglycämie auftrat und nach 7 Stunden dann erst eine Hypoglycämie zu beobachten war. MICHEL hatte das Verhalten des Blutzuckers von Gesunden und Diabetikern durch einmalige Belastungsversuche mit Phenyläthylbiguanid und Butylbiguanid überprüft. Die dabei verabfolgte Testdosis betrug 200 - 400 mg nüchtern. Im Gegensatz zum Phenyläthylbiguanid zeigte sich unter Butylbiguanid ein etwas gleichmäßigerer Kurvenverlauf wenngleich auch bei Erhöhung der Dosis von 200 auf 400 mg mitunter eine Blutzuckersteigerung auftrat.

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen 10 Fällen einer Biguanidbelastung mit 300 mg Butylbiguanid an Stoffwechselgesunden konnte kaum eine Blutzuckersenkung gesehen werden. Die Blutzuckerwerte stiegen anfangs an und pendelten dann um einen Normalwert ohne größere Ausschläge nach der einen oder anderen Seite. Wenn man möglicherweise in den eben genannten Ergebnissen an Stoffwechselgesunden noch eine Andeutung eines Biguanideffektes sehen will, so kann man das von den gleichen Untersuchungen an Diabetikern nicht behaupten. Der in dieser Gruppe enthaltene Sonderfall (ein Patient war an Diabetes mellitus und Hämochromatose gleichzeitig erkrankt) ließ auch keine Blutzuckerveränderungen in Richtung der Hypoglycämie erkennen. Das deckt sich mit den Beobachtungen von CREUTZFELDT und SÖLING, die Diabetes und Hämochromatose im Zusammenhang betrachteten, allerdings gaben sie ihren Patienten Sulfonylharnstoffe und zwar allein oder kombiniert mit Insulin. Dabei fehlte ebenfalls ein sicherer Effekt auf die Hyperglycämie und die Glucosurie auch eine Insulineinsparung ließ sich nicht erreichen. Es ist nach ihrer Meinung denkbar, daß bei leichteren Formen von Hämochromatose eine gewisse Wirkung zu erzielen ist, die mit den positiven Ergebnissen beim leichten Alloxandiabtes zu vergleichen wäre.

VI. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Statistik als angewandte Wahrscheinlichkeitsrechnung ist überall erforderlich, wo erhaltene Ergebnisse von Handlungsabläufen durch den Zufall modifiziert werden könnten. Die statistisch-wissenschaftliche Methode besitzt allein keine Beweiskraft, erlaubt aber die Beurteilung zufallsbedingter Größen nach Regeln, die auf logisch-mathematischen Überlegungen beruhen. Ohne statistische Belege verwertete Untersuchungen sind für daraus abgeleitete Aussagen nicht beweisend. Die statistische Auswertung kann nie mehr voraussagen, als in den Untersuchungsresultaten als Erkenntnis schon erhalten ist. Sie vermag aber oft in einem unübersichtlichen Zahlenmaterial Zusammenhänge oder Gesetzmäßigkeiten aufzudecken, die dem Untersuchenden sonst entgangen wären. Man darf eben nur nicht vergessen, daß es sich zunächst um mathematische Faktoren handelt, die die zu Grunde liegenden Ursachen vermuten lassen, die aber selbst nie statistisch bewiesen werden können.

Werden einer Grundgesamtheit verschiedene Stichproben entnommen, so werden die Mittelwerte der letzteren nie mit dem "wahren" Mittelwert der Grundgesamtheit übereinstimmen. Es streuen die Stichprobenmittelwerte also um den wahren Mittelwert der Grundgesamtheit.

Die Streuung der Mittelwerte ist um so kleiner, je größer die Anzahl der Einzelwerte ist. Die Mittelwerte kleinerer Stichproben gehorchen der t-Verteilung nach STUDENT. Sie stellen eine Kurve dar, deren Streuung nur von der Zahl der Freiheitsgrade -n- abhängt, welche ihrerseits mit der Gesamtzahl N der Einzelwerte in bestimmtem Zusammenhang stehen. An Hand von Tabellen kann man dann die Wahrscheinlichkeit P bestimmen, wobei der Wert P = 0,05 von Bedeutung ist, denn er besagt, daß in 100 Fällen nur 5 zufällige Abweichungen zu erwarten sind. Wenn irgend eine Abweichung sich signifikant von Null unterscheiden soll, muß demnach ihr P = 0,05 oder kleiner sein.

Wir können also bei einer Abweichung mit großer Wahrscheinlichkeit bestimmen, daß sie nicht auf Zufall beruht; der umgekehrte Beweis, daß die Abweichung nur zufälliger Art sei, ist hingegen nie sicher zu führen. Ziehen wir für unsere Untersuchungen die Folgerung daraus, so werden wir auf Zufall oder Nichtzufall der gefundenen Blutzuckersenkung prüfen.

1. Soll Zufall oder Nichtzufall bewiesen werden (bzw. Übereinstimmung oder Nichtübereinstimmung), so gehen wir immer so vor, als ob wir den Nichtzufall sichern wollen (Unterschied von Null, Nullhypothese).

2. Ist P unter 0,05, so sehen wir den Unterschied als signifikant an.

3. Ist P größer als 0,05, so könnte es sich um einen Zufall handeln, man muß bei der Interpretation aber vorsichtig sein.

4. Man kann nie sagen, ein Unterschied sei nicht signifikant.

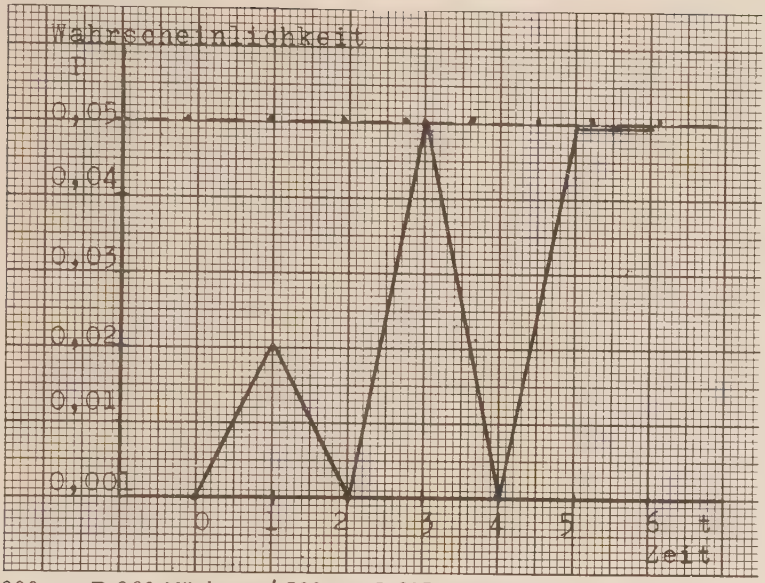
Bei der statistischen Auswertung der oben beschriebenen 9 verschiedenen Gruppen kann von der ersten: 1.000 mg D 860 Nüchtern/1.000 mg D 860 Nichtnüchtern gesagt werden, daß die dazu gehörende Wahrscheinlichkeit zwischen 0,001 und 0,05 liegt. Die Mittelwerte der Gruppe D 860 Nüchtern und D 860 Nichtnüchtern unterscheiden sich somit signifikant von Null, d.h. es ist kein Zufall, daß die Blutzuckersenkung bei der einen Gruppe größer ist als bei der anderen. Bei genauerer Betrachtung und Auswertung ergibt sich, daß der Blutzuckersenkungseffekt bei den Nichtnüchternbelastungen größer ist als bei den Nüchternbelastungen.

1.000 mg D 860 Nüchtern / 1.000 mg D 860 Nichtnüchtern

t	1. Mittw.	Streuung	2. Mittw.	Streuung	T	P
o	77,1	5,5	118,4	7,6	3,9	0,001
1	63,5	8,0	98,8	10,1	2,5	0,02
2	55,1	3,8	86,8	7,6	3,2	0,001
3	63,5	4,8	87,4	8,1	2,2	0,05
4	69,0	4,6	91,5	3,8	3,7	0,001
5	68,9	5,5	80,9	3,3	1,9	0,05
6	75,0	6,0	89,4	4,0	2,5	0,05

Auch bei der statistischen Auswertung der Blutzuckerwerte der Gruppe der Belastungen mit 500 mg P 607 Nüchtern im Vergleich mit 1.000 mg D 860 Nüchtern liegt die Wahrscheinlichkeit P bei einigen Werten zwischen 0,001 und 0,05. Somit unterscheiden sich die Mittelwerte der blutzuckersenkenden Substanzen signifikant von Null, d.h. es ist kein Zufall, daß die Blutzuckersenkung bei dem einen Medikament größer ist als bei dem anderen.

Wahrscheinlichkeit:

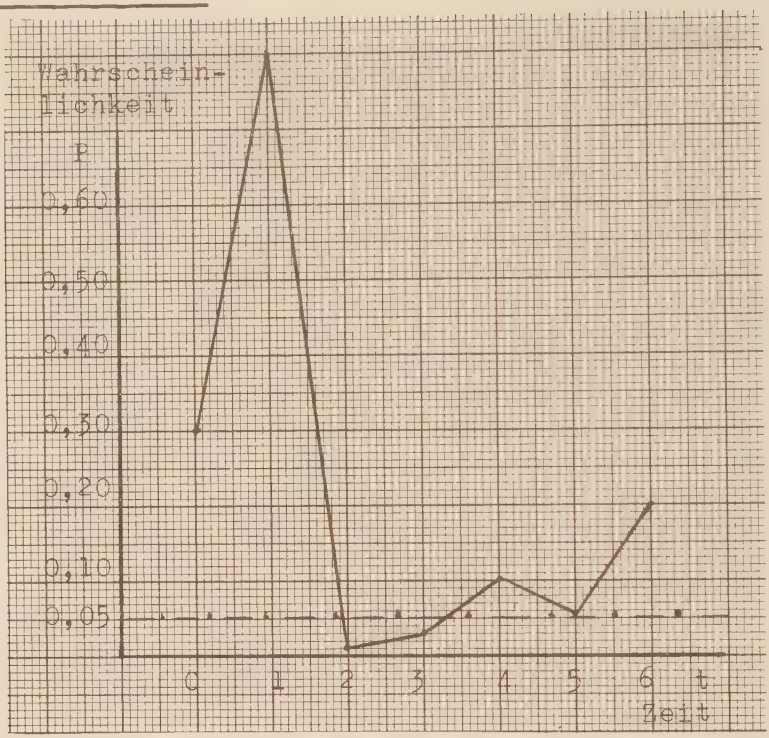


1.000 mg D 860 Nüchtern/ 500 mg P 607 Nüchtern

t	1. Mittw.	Streuung	2. Mittw.	Streuung	T	P
0	77,1	5,5	87,0	3,6	1,47	0,20
1	63,5	8,0	67,3	4,4	0,41	0,70
2	55,1	3,8	75,5	4,4	3,48	0,001
3	63,5	4,8	80,5	4,5	2,55	0,02
4	69,0	4,6	79,2	3,3	1,75	0,10
5	68,9	5,5	83,4	3,3	2,20	0,05
6	75,0	6,0	86,5	6,2	1,32	0,20

Signifikant ist die Differenz der beiden Werte nach 60 Minuten, oder anders gesagt, vermag D 860 im Ganzen stärker blutzuckersenkend zu wirken und besonders nach 60 Minuten maximale Blutzuckersenkungen zu erzielen.

Wahrscheinlichkeit P:



Bei den Untersuchungen mit dem Sulfonylharnstoff BH 104 in drei verschiedenen Dosierungen konnte kein signifikanter Unterschied zur Wirksamkeit von D 860 gefunden werden.

Die getundene Wahrscheinlichkeit P liegt zwischen 0,2 und 0,9 und somit könnte die Differenz der Mittelwerte, d.h. der Wirkungsunterschied der beiden blutzuckersenkenden Substanzen nur Zufall sein.

1.000 mg D 860 / BH 104

t	1. Mittw.	Streuung	2. Mittw.	Streuung	T	P	Dos. BH 104
0	77,1	5,5	69,3	3,9	1,14	0,30	400 mg
1	63,5	8,0	48,6	4,5	1,62	0,20	"
2	55,1	3,9	56,5	3,6	0,26	0,80	"
3	63,5	4,8	60,3	2,4	0,59	0,60	"
4	69,0	4,6	67,2	3,9	0,29	0,80	"
5	68,9	5,5	68,3	5,9	0,07	0,90	"
6	75,0	6,0	71,8	4,2	0,43	0,70	"

t	1. Mittw.	Streuung	2. Mittw.	Streuung	T	P	Dos. BH 104
0	77,1	5,5	79,2	6,3	0,24	0,80	200 mg
1	63,5	8,0	59,8	4,7	0,33	0,85	"
2	55,1	3,9	61,0	3,6	1,01	0,30	"
3	63,5	4,8	60,6	3,8	0,40	0,70	"
4	69,0	4,6	64,6	3,4	0,65	0,50	"
5	68,9	5,5	66,1	2,1	0,37	0,70	"
6	75,0	6,0	73,6	4,7	0,15	0,90	"

t	1. Mittw.	Streuung	2. Mittw.	Streuung	T	P	Dos. BH 104
0	77,1	5,5	77,5	6,6	0,04	0,90	100 mg
1	63,5	8,0	64,0	5,7	0,04	0,90	"
2	55,1	3,9	67,6	9,0	1,47	0,20	"
3	63,5	4,8	68,0	5,1	0,60	0,65	"
4	69,0	4,6	70,3	7,7	0,16	0,95	"
5	68,9	5,5	75,3	8,5	0,66	0,50	"
6	75,0	6,6	77,3	11,8	0,19	0,90	"

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der beiden Biguanidgruppen Stoffwechselgesunde - Diabetiker ergab einen scheinbar signifikanten Unterschied der Differenz der Mittelwerte, welcher aber nicht durch eine unterschiedliche Wirksamkeit des Medikaments, sondern durch die im Ganzen höher gelegenen Blutzuckerwerte der Diabetiker zu erklären ist. Ein klares Bild bietet daher die statistische Auswertung des wahren Blutzuckersenkungseffektes an Hand der prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert. Dabei liegt die dazu gehörende Wahrscheinlichkeit P zwischen 0,5 und 0,9, also weit außerhalb des Bereiches, in dem wir den Nichtzufall sichern können.

300 mg Biguanid Stoffwechselgesunde/300 mg Biguanid Diabetiker

t	1. Mittw.	Streuung	2. Mittw.	Streuung	T	P
1	106,0	5,9	106,9	5,6	0,11	0,90
2	101,7	5,1	104,8	4,7	0,44	0,70
3	108,6	8,0	106,2	3,7	0,27	0,80
4	102,2	4,0	102,3	3,4	0,02	0,90
5	104,9	4,5	103,6	3,1	0,23	0,80
6	104,3	8,9	105,0	5,1	0,07	0,50
7	112,6	9,6	110,2	4,8	0,22	0,80
8	105,6	8,2	110,1	5,6	0,45	0,65
9	113,9	11,5	124,1	15,3	0,53	0,60

Die wahren, mittleren Blutzuckerwerte dieser Gruppe:

	t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9	
Stoffwgs:	76	81	77	81	78	79	77	83	79	81	mg %
Diabetk:	123	127	126	130	129	130	129	136	132	150	mg %

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die vergleichenden Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika basieren auf Blutzuckeruntersuchungen an 76 stoffwechselgesunden Patienten und 10 Diabetikern. 10 Patienten bekamen nüchtern 1.000 mg D 860 i.v. injiziert, 15 andere Patienten bekamen ebenfalls 1.000 mg D 860, hatten jedoch vorher gefrühstückt und in einer dritten Gruppe der mit D 860 belasteten Patienten wurde nach erfolgter Injektion von 1.000 mg D 860 eine Infusion angelegt und 40 γ Glucagon/20 Minuten infundiert. Das Medikament wurde in allen Fällen von den Patienten sehr gut vertragen, gelegentlich traten hypoglycämische Schocksymptome auf. Die Applikation von D 860 Nüchtern erreichte eine maximale Blutzuckersenkung von 28 %, gemessen als durchschnittliche Abweichung der Blutzucker in Prozenten der Nüchternblutzuckerwerte. Die gleiche Blutzuckersenkung erzielte die intra-venöse Applikation von D 860 Nichtnüchtern, es ließ sich aber statistisch ein signifikanter Unterschied zu den Nüchternbelastungen sichern, woraus man schließen kann, daß die Wirksamkeit von D 860 bei Nichtnüchternverabreichung größer ist, als die bei Nüchterngabe. Die Glucagonhyperglycämie konnte durch gleichzeitige Verabreichung von D 860 um etwa 20 % gegenüber der normalen abgeschwächt werden, jedoch war ein Glucagoneffekt bei einer Blutzuckersteigerung um maximal 36 % noch deutlich erkennbar.

In einer weiteren Gruppen wurden stoffwechselgesunde Patienten mit 500 mg P 607 belastet. Die Versuchsanordnung und die Blutzucker wurden 180 Minuten lang beobachtet. Der blutzuckersenkende Effekt erreichte nicht die Höhe der Wirksamkeit von D 860. Die maximale, durchschnittliche Blutzuckersenkung betrug 24 %.

Die Untersuchungen mit dem in der Praxis bisher noch nicht verwandten Sulfonylharnstoff BH 104 gliederten sich in 3 Gruppen. Bei einer Dosierung von 400 mg

BH 104, das den Patienten nüchtern und intra-venös verabreicht wurde, ließen sich, von allen in diesem Rahmen beobachteten Gruppen, die niedrigsten Blutzuckerspiegel erzeugen. Die Blutzuckersenkung hielt ebensolange an, wie die der D 860-Belastungen. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit von BH 104 und D 860 ließ sich nicht sichern. Durch die Reduzierung der Dosis auf 200 mg BH 104 ließ sich nur mehr eine durchschnittliche maximale Blutzuckersenkung von 24 % erzielen, während mit 400 mg dieselbe bei 45 % lag. Der gesamte Kurvenverlauf war flacher als der der 400 mg-Belastungen. Kaum einen blutzuckersenkenden Effekt konnte man bei Gabe von 100 mg BH 104 erzielen. Subjektive Beschwerden nach BH 104 wurden nicht angegeben.

Die Biguanidbelastungen wurden an 10 stoffwechselgesunden und 10 diabetischen Patienten ausgeführt und zwar wurden 300 mg Biguanid nüchtern gegeben, anschließend über 270 Minuten der Blutzuckerspiegel kontrolliert. Bei den Stoffwechselgesunden zeigte die Kurve der durchschnittlichen Abweichungen der Blutzucker keinerlei blutzuckersenkende Tendenz und nur bei gesonderter Betrachtung der Einzelkurven von 5 Patienten im Alter zwischen 40 und 72 Jahren, mit pyknischem Habitus, konnte eine Blutzuckersenkung von maximal 20 % erreicht werden, die jedoch nur ganz vorübergehend festzustellen war.

Die Diabetiker reagierten gar nicht auf die Gabe von 300 mg Biguanid und es stiegen, je nach Schweregrad der Erkrankung, die Blutzucker mehr oder weniger schnell auf hyperglycämische Werte an.

VIII. ANHANG: Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse

Die Wirkung intravenöser Applikation von D 860 Nüchtern auf den Blutzuckerspiegel von stoffwechselgesunden, männlichen Patienten.

Nr.	Name	Alter	Ausgangswert	Blutzuckerabfall in % des Ausgangswertes nach Minuten 30'	60'	90'	120'	150'	180'
1.	Nieburg	33 J.	87 mg %	-	38	13	32	17	2
2.	Nürnberger	31 J.	55 mg %	29	29	2	13	4	-
3.	Weisang	36 J.	116 mg %	-	32	22	26	16	-
4.	Kenaan	26 J.	67 mg %	31	42	34	24	36	16
5.	Hofmann	55 J.	79 mg %	23	28	4	-	-	-
6.	Mörler	54 J.	58 mg %	28	24	24	10	14	14
7.	Orth	53 J.	82 mg %	21	27	27	1	21	5
8.	Hanf	48 J.	71 mg %	-	7	-	-	7	-
9.	Übner	61 J.	71 mg %	66	21	22	-	-	4
10.	Weyerhäuser	65 J.	85 mg %	21	32	28	12	-	1

Die Beeinflussung des Blutzuckers nach Gabe von 1.000 mg D 860 Nichtnüchtern, beobachtet an 15 männlichen, stoffwechselgesunden Patienten

Nr.	Name	Alters	Konstit.	Ausg.W.	Blutzuckerabfall in % des Ausgangswertes nach Minuten 30'	60'	90'	120'	150'	180'
1.	Ottmann	37 J.	Stheniker	74 mg %	19	-	-	-	-	-
2.	Schmiedel	54 J.	Athlet	105 mg %	31	27	18	12	3	12
3.	Meller	29 J.	Athlet	109 mg %	73	28	8	28	27	18
4.	Hampl	22 J.	Dysplas.	121 mg %	16	26	58	10	45	36
5.	Kratzert	33 J.	Asthen.	106 mg %	32	38	45	3	22	-
6.	Kahl	53 J.	Asthen.	182 mg %	9	51	30	42	47	47
7.	Loos	58 J.	Dysplas.	129 mg %	-	-	-	26	45	57
8.	Ströher	48 J.	Pykniker	134 mg %	-	-	-	23	34	29

Nr.	Name	Alter	Konstit.	Ausg.W.	Blutzuckerabfall in % des Ausg.-Wertes nach Minuten 30'	60'	90'	120'	150'	180'
9.	Witterstädter	68 J.	Pykniker	147 mg %	21	38	41	53	44	32
10.	Sausen	46 J.	Asthen.	109 mg %	-	6	16	5	32	3
11.	Christoffel	54 J.	Asthen.	87 mg %	30	47	37	21	23	26
12.	Jung	52 J.	Asthen.	109 mg %	16	27	43	35	49	27
13.	Hampl	22 J.	Dysplas.	80 mg %	12	66	22	-	-	-
14.	Hochhäuser	51 J.	Dysplas.	125 mg %	40	46	49	24	31	35
15.	Kolter	53 J.	Sthenik.	160 mg %	16	36	43	49	38	34

Die Wirkung intravenöser Applikation von BH 104 Nüchtern auf den Blutzucker von stoffwechselgesunden Patienten bei verschiedener Dosierung

Nr.	Name	Alter	BH-104-Dosier.	Ausg.-W.	Blutzuckerabfall in % des Ausg.-Wertes nach Minuten 30'	60'	90'	120'	150'	180'
1.	Wirges	31 J.	400 mg	78 mg %	26	26	14	17	26	-
2.	Lentner	48 J.	"	82 mg %	21	4	12	-	-	2
3.	Bauer	49 J.	"	67 mg %	30	10	4	-	-	-
4.	Schätzel	46 J.	"	64 mg %	31	30	23	19	-	-
5.	Ullmann	54 J.	"	54 mg %	22	22	7	7	39	7
6.	Kiefer	20 J.	"	58 mg %	48	7	-	-	-	-
7.	Baumgärtel	20 J.	"	61 mg %	39	21	13	5	-	-
8.	Gress	61 J.	"	80 mg %	7	16	16	2	10	20
9.	Becker	20 J.	"	58 mg %	12	17	-	-	-	-
10.	Heidecker	29 J.	"	91 mg %	64	30	33	15	19	-
11.	Schlau	55 J.	200 mg	96 mg %	46	42	38	37	33	33
12.	Bergmann	26 J.	"	54 mg %	20	13	2	7	-	-
13.	Mohr	60 J.	"	86 mg %	27	15	11	14	16	-
14.	Ketelaer	51 J.	"	82 mg %	30	19	19	17	17	-
15.	Eisen	46 J.	"	68 mg %	-	6	17	-	12	-
16.	Heinrich	57 J.	"	89 mg %	22	32	41	28	25	20
17.	Schuster	59 J.	100 mg	77 mg %	9	18	13	3	-	-
18.	Lahr	53 J.	"	103 mg %	16	-	13	11	-	-

Nr.	Name	Alter	BH-104-Dosier.	Ausg.W.	Blutzuckerabfall in % des Ausg.-Wertes nach Minuten 30'	60'	90'	120'	150'	180'
19.	Seeburger	59 J.	100 mg	53 mg %	6	11	2	30	2	19
20.	Marsig	35 J.	"	70 mg %	28	20	6	4	7	24
21.	Schwabe	48 J.	"	81 mg %	26	32	25	17	17	6
22.	Mehler	19 J.	"	81 mg %	17	5	11	-	10	-

Beeinflssung des Blutzuckerspiegels nach intravenöser Applikation von 500 mg P 607 Nüchtern bei stoffwechselgesunden Patienten. (Die Berechnung erfolgte als prozentuale Abweichung vom Ausgangswert).

Nr.	Name	Alter	Ausg.-Wert	Blutzuckerabfall in % nach Minuten 30'	60'	90'	120'	150'	180'
1.	Özmen	24 J.	86 mg %	45	29	12	14	7	-
2.	Alkala	26 J.	82 mg %	23	-	-	5	-	-
3.	Kratzert	33 J.	84 mg %	21	9	-	-	-	-
4.	Grünwald	41 J.	95 mg %	17	7	11	6	11	11
5.	Lentner	48 J.	97 mg %	23	26	11	10	-	-
6.	Schütze	49 J.	72 mg %	22	14	15	-	-	-
7.	Schenkel	53 J.	90 mg %	9	9	11	14	12	14
8.	Kalle	63 J.	104 mg %	19	8	11	14	9	-
9.	Schüssler	63 J.	73 mg %	26	24	19	19	7	29

Wirkung intravenöser Applikation von 1.000mg D 860 Nüchtern auf den Blutzuckerspiegel stoffwechselgesunder Patienten bei gleichzeitiger Infusion von 40 Glucagon / 20 Minuten

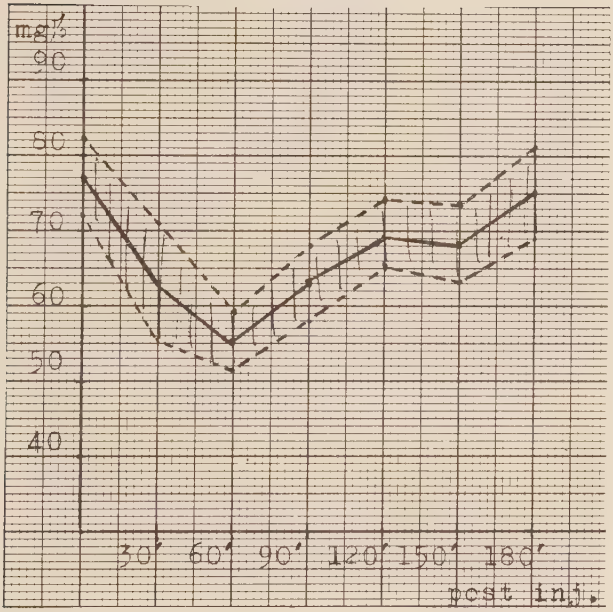
			Blutzuckerveränderungen in % des Ausg.-Wertes nach Minuten									
	Alter	Ausg.W.	4'	8'	12'	16'	20'	24'	28'	32'	36'	40'
1. Jung	52 J.	59 mg %	-3	-3	-5	-15	-8	-5	-	-2	-2	+ 8
2. Schmelzer	54 J.	71 mg %	+3	+12	+28	+41	+55	+64	+48	+55	+39	+29
3. Kahl	53 J.	58 mg %	+29	- 5	+24	+17	+17	+24	+32	+41	+41	+53
4. Krüger	51 J.	126 mg %	-11	- 8	- 7	-35	-35	+ 1	+10	+27	+19	+ 3
5. Schreiber	43 J.	63 mg %	-30	- 8	+11	+14	+25	+19	+30	+35	+35	+30
6. Pohl	53 J.	75 mg %	+ 5	+ 5	+20	+44	+44	+44	+59	+73	+55	+56
7. Christoffel	54 J.	57 mg %	-33	-14	-12	-	- 4	+ 2	+ 8	+ 1	-11	-14
8. Kolter	53 J.	77 mg %	- 2	+10	+15	+18	+18	+18	+23	+32	+32	+10
9. Sausen	46 J.	58 mg %	- 9	- 5	- 5	+ 5	- 2	+16	+16	+24	+16	+32
10. Meller	29 J.	62 mg %	+ 5	+14	+40	+47	+41	+53	+66	+50	+47	+27

Die Wirkung von 300 mg Biguanid Nüchtern bei per oraler Applikation auf den Blutzucker von Diabetikern und Stoffwechselgesunden

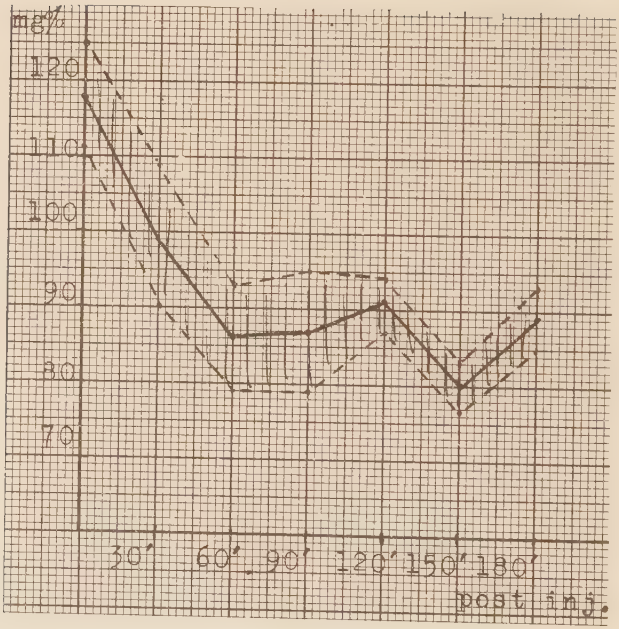
Nr.	Name	Geschlecht u. Konstit.	Diab.-Dauer	Behandl.	Alter	Ausg. W.	Blutzuckerveränderungen in % des Ausgangswertes nach Minuten 30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'
1.	Hait	m. Leptosom	6 J.	Ins.+ Big.	47 J.	66 mg %	+44	+44	+33	+18	+3	+15	+21	+27	+16
2.	Enders	m. Athlet	4 Mon.	Ins.+ S.H.	47 J.	189mg %	-3	-7	+15	+ 14	+18	+8	+9	+2	-7
3.	Gärtner	m. Bronzedia.	2 J.	Sulf. H.	50 J.	160 mg %	+14	+7	+2	+3	+ 13	-1	+32	-6	+9
4.	Dauer	w. Normosom	7 J.	Ins.	19 J.	61 mg %	+23	+13	+15	- 6	-3	+1	+8	+26	+34
5.	Uth	w. Normosom	20J.	Ins.	43J.	75mg %	+18	+2	-4	-11	+1	+13	+2	+13	+14
6.	Muders	w. Pykniker	24J.	Ins.	54J.	125 mg %	-10	-	+6	+15	+17	+36	+38	+45	+158
7.	Reutershan	w. Dysplas.	26 J.	Ins.	67 J.	181 mg %	-	-	-	+5	+8	+2	+5	+8	+3
8.	Sandel	w. Dysplas.	15 J.	Ins.	68 J.	118 mg %	-8	-3	-2	-14	-9	+2	+2	+1	-3
9.	Veith	w. Athlet	21 J.	Ins.	70 J.	132 mg %	-11	-7	+1	-2	-3	-2	-7	-1	+1
10.	Eisenhauer	m. Pykniker	1 Wo.	-	72 J.	127 mg %	+2	-1	-4	+1	-9	-19	-8	-14	+16
11.	Höhne	m. Normosom	-	-	17 J.	61 mg %	-2	-6	+66	-	+8	+3	+31	+8	+59
12.	Özmen	m. Asthen.	-	-	24 J.	76 mg %	+18	+6	+17	+9	+17	+47	-8	-14	+14
13.	Wetzel	m. Dysplas.	-	-	29 J.	68 mg %	+15	+20	+7	+13	+22	+17	+59	+44	+49
14.	Meller	m. Athlet	-	-	29 J.	60 mg %	+8	+8	+8	+10	+20	+47	+51	+42	+63
15.	Feyh	m. Asthen.	-	-	40 J.	73 mg %	-11	-16	-33	-21	+3	-22	-24	-33	-24
16.	Leopold	m. Pykniker	-	-	47 J.	83 mg %	+38	+11	+15	-2	-18	-8	+1	-6	-11
17.	Maul	m. Asthen.	-	-	56 J.	60 mg %	+11	+3	+10	+1	+5	+21	+40	+21	+38
18.	Gress	m. Pykniker	-	-	61 J.	98 mg %	-3	-32	-9	+19	+14	-22	+5	+12	+2
19.	Winkler	m. Dysplas.	-	-	64 J.	80 mg %	+15	+20	+16	+10	-7	-5	-5	+3	-11
20.	Ottmann	m. Leptos.	-	-	72 J.	106 mg %	-24	+3	-11	-17	-15	-35	-24	-31	-40

Veränderungen der Blutzucker nach Verabreichung verschiedener, oraler Antidiabetika (Mittelwertkurve mit einfacher Standardabweichung als Begrenzung).

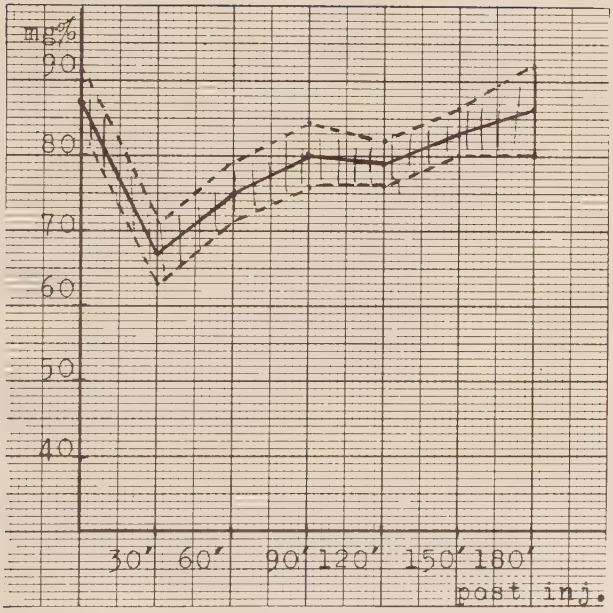
D 860 Nüchtern



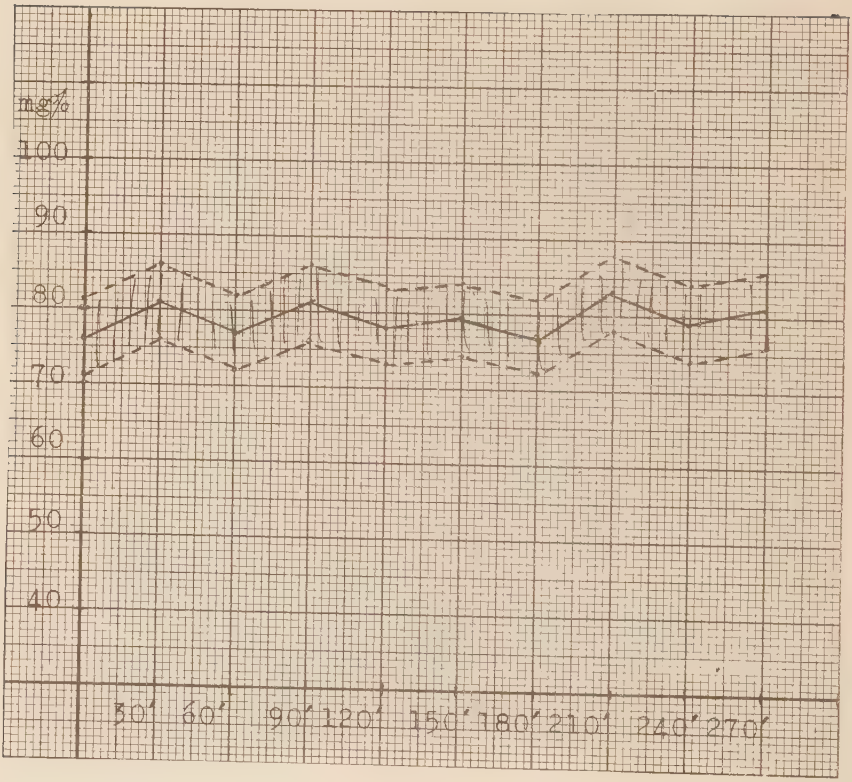
D 860 Nichtnüchtern



P 607 Nüchtern

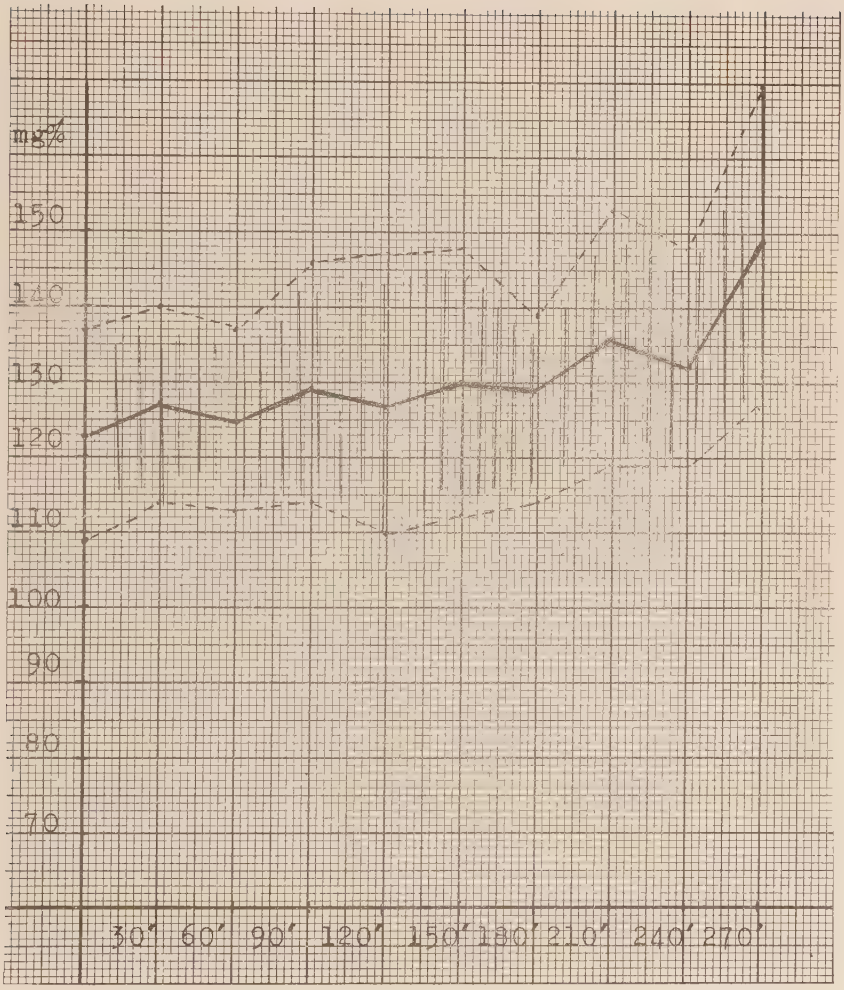


300 mg Biguanid
Stoffwechselgesunde:



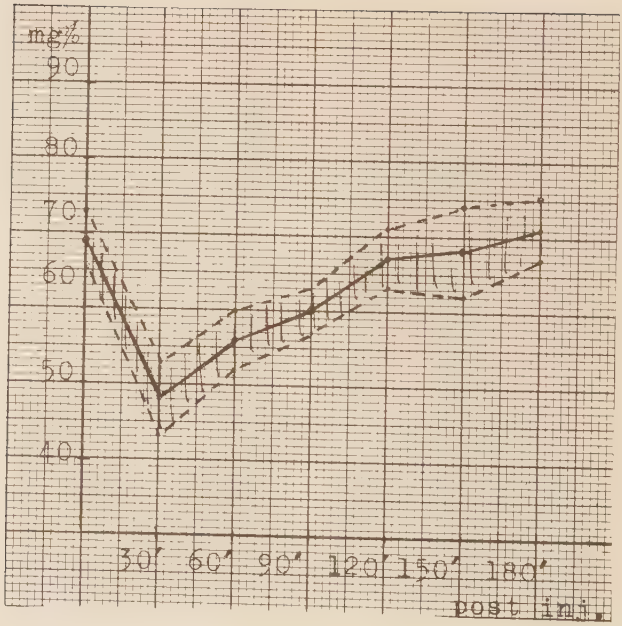
300 mg Biguanid

Diabetiker:



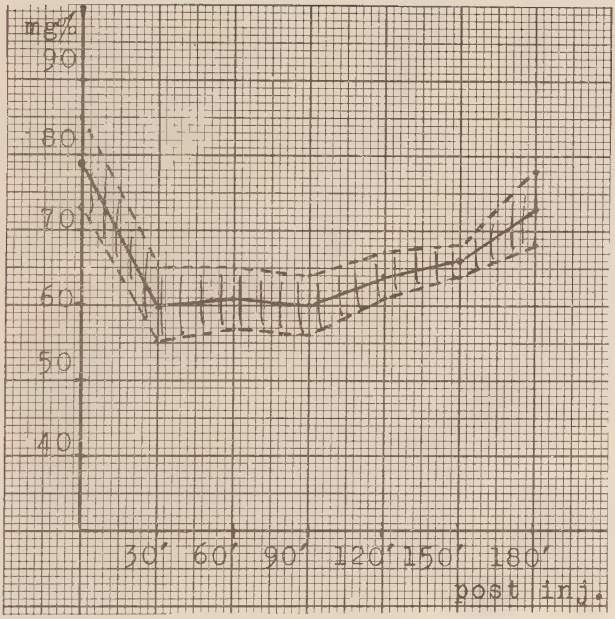
BH 104 Nüchtern

400 mg



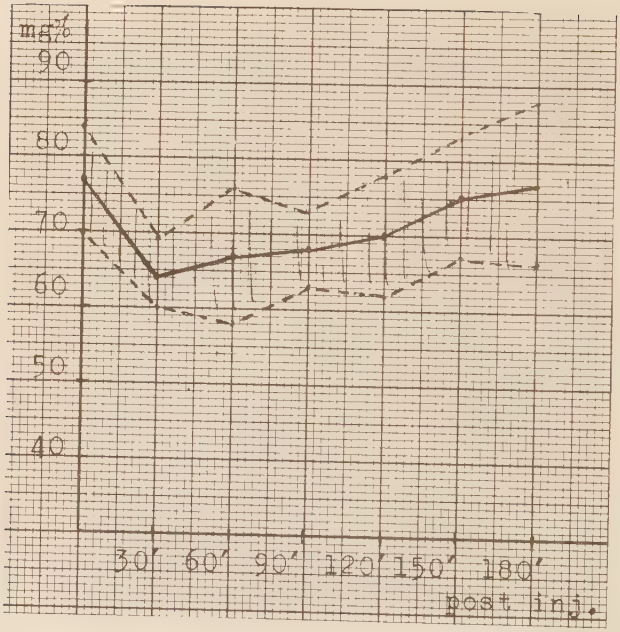
BH 104 Nüchtern

200 g



BH 104 Nüchtern

100 mg



ACHELIS J. D. u. K.HARDEBECK: Über eine neue blutzuckersenkende Substanz. Dtsch.med. Wschr. 1955, 1452 - 1455.

ADAMI, E., V. LARDARUCCIO e C. CARDANI: Azione ipoglicemizzante di alcune N-alchil-(aril-solfonil) uree. Minerva med. (Torino) 49, 1466 - 1468 (1958).

ANDERSON, G.E., A.J. PERFETTO, Ch.M. TERMINE and R.R. MONACO: Hypoglycemic action of orinase. Effekt on output of glucose by liver. Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.) 92, 340 - 345 (1956).

ANDERSON, R.C., H.M. WORTH and P.N. HARRIS: Toxicological studies on carbutamid. Diabetes 6, 2 - 7 (1957).

APPEL, W.: Körperbaustudien an Diabetikern. Dtsch.Arch.klin.Med. 198, 172 - 181 (1951).

ASHMORE, J., G.F. CAHILL, A. EARLE and S. ZOTTU: Studies on the disposition of blood glucose. Diabetes 7, 1 - 8 (1958).

- and A.B. HATINGS: Inhibition of glucose-6-phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas. Matabolism 5, 774 - 777 (1956).

ASHWORTH, M.A., and R.E. HAIST: Some effekts of BZ 55 on the growth of the islets of Langerhans. Canad. med. Ass, J. 74, 975 - 976 (1956).

AZERAD, E. Essai de traitement du diabète sucré de l'adult par des hypoglycémiants de synthèse de al série des sulfamidothidodiazols . Bull.Soc. méd. Hôp. Paris, Sér. 4, 72, 424 - 435 (1956).

BAIRD, C.W. and J. BORNSTEIN: Plasma-Insulin and Insulin resistance. Lancet 1957 I, 1111 - 1113.

BAIRD, J.D. and L.L.P. DUNCAN: The interpretation of the intravenous glucose tolerance test. Clin. Sci 16, 147, - 153 (1957).

LA BARRE, J. et J. REUSE: A propos de l'action hypoglycémiante de certains dérivés sulfamidés. Arch. néerl. Physiol. 28, 475 - 480 (1947).

BARTELHEIMER, H.: Extrainsulinäre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel. Ergen. Inn.Med. Kinderheilk. 59, 595 - 752 (1940).

BÄNDER, A.: Pharmacological studies of the sulfonylureas. Ann. N.Y. Acad. Sci. 82, 508 - 512 (1959).

- Zum Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonylharnstoffe D 860 und Bz 55 Dtsch. med. Wochenschr. 1959, 996 - 1002.

- A. HÄUSSLER u. J. SCHOLZ: Ergänzende pharmakologische Untersuchungen über Rastinon. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1557 - 1564.

- u. J. SCHOLZ: Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit D 86o. Dtsch. med. Wschr. 1956, 889 - 891.

BELLENS, R., R. DEMEUTER et V. CONARD: Influence d'une dose unique sur l'assimilation glucidique et la sensibilité à l'insuline du rat normal. C. R. Soc. Biol. (Paris) 150, 1630 - 1633 (1956).

- A.H. OOMS, J. R. FRANCKSON, V. CONARD et P. A. BASTENIE: Influence d'une dose unique d'un sulfamid hypoglycémiand sur l'assimilation glucidique du chien C.R. Soc.Biol. (Paris) 152, 1403 - 1404. (1958).

BERINGER, A. u. D. HOFMANN-CREDNER: Über die Affinität der Leber zum Zucker, Wien.med.Wschr.1957, 94 - 96.

- u. K. HUPKA, K. MÖSSLACHER, K. MOSER u. R. WENGER: Zur Beeinflussung des menschlichen Diabetes mit Insulin, blutzuckersenkenden Sulfonamiden sowie den Biguaniden. Wien.med.Wschr. 1958, 639 - 643 (1958).

BERINGER, A. u. E. KEIBEL: Untersuchungen mit den blutzuckersenkenden Sulfonamiden beim Menschen und beim Versuchstier. Wien.med. Wschr. 106, 792 - 798 (1956).

- u.A. LINDNER: Zur Frage des Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamide. Wien. med. Wschr. 68, 316 (1956).

BERSON, S.A. and R.S. YALOW: Some remarks on the mechanism of action of the sulfonylureas. Diabetes 6, 274 - 277 (1957).

- Recent studies on Insulin-binding antibodies. Ann.N.Y. Acad. Sci 82, 338 - 344 (1959).

- S. WEISENFELD, M.G. GOLDNER and B.M. VOLK: The effekt of sulfonylureas on the rates of metabolic degradation of insulin-J^{131} and glucagon-J^{131} in vivo and in vitro. Diabetes 6, 54 - 60 (1957).

BERTHET, J., E. W. SUTHERLAND and M. H. MAKMAN: Observations on the action of certain sulfonylurea derivatives. Metabolism 5, 768 - 773 (1956).

BERTRAM, F.: Indikationen und Ergebnisse der oralen Diabetesbehandlung IV. Dtsch.med.Wschr. 1958, 1260 - 1261.

- E. BENDTFELDT u. H. OTTO: Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55). Dtsch.med.Wschr. 1955, 1455 - 1460.

- u. G. MICHAEL: Internationales Biguanid-Symposium 1960 in Aachen. Stuttgart: Georg Thieme 1960.

- E. BENDTFELDT u. H. OTTO: Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat. Dtsch.med.Wschr. 1956, 274.

- Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung. Schweiz.med.Wschr. 87, 25 - 30 (1957).

BOLLER, R. u. E. KÖCK: Zur peroralen Diabetestheraphie. Wien. med. Wschr. 107, 351 355 (1957).

BORNSTEIN, J.: Insulin-reversible inhibition of glucose utilisation by serum lipoprotein fractions. J. biol.Chem 205, 513 (1953).

- : Austral. J. exper. Biol. Med. Sci. 28, 87 (1950).

- : u. R.D. LAWRENCE: Plasma-Insulin in human diabetes mellitus. Brit.med. J. 1951 4747, 1541 - 1544.

BORNSTEIN, and C.R. PARK: Inhibition of glucose uptake by serum lipoprotein fractions. J. biol. Chem. 205, 503 (1953).

- E. REID, F.G. YOUNG: Nature 24, 903 (1951) .

BRESSLER, J. and F.L. ENGEL: Some metabolic actions of orinase. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 95, 738 - 741 (1957).

BROWN, G., J. ZOIDIS and M. SPRUNG: Hepatic damage during chlorpropamide Therapy. Journal of the Amercan Medical Association Vol. 17o, pp. 2085 - 2088 (1959).

BULGARELLI, R.: Prime ricerche sulla curva glicemica da BZ 55 nel morbo di Gierke, confronta con la curva glicemica da BZ 55 in bambini sani e in bambini diabetici. Minerva paediat. (Torino) 40, 1177-1182 (1956).

BUTTERFIELD, W. J. H., I. KELSEY FRY and M.J. WHICHELOW: Some observations on the effect of small doses of glucagon in normal and diabetic subjects. Guy's Hospital Reports 1960.

CAMBELL, J. and V. LAZIDINS: The action of BZ 55 in dogs. II. Observations on the pankreatized and metahypophyseal diabetic dogs. Canad.med. Ass.J. 74, 962 - 965 (1956).

CHERNICK, S., I.L. CHAIKOFF and S. ABRAHAM: Lokalization of initial block in glucose metabolism in diabetic liver slices. J. biol. Chem. 193, 793 (1951).

CLARK, G.A.: Interrelation of parathyreoids, suprarenals and pankreas. J. Physiol. 58, 294 (1923/24).

CONARD, V.: Mesure de l'assimilisation du glucose. Acta méd. belg. éd. Bruxelles 1955.

COX, R.W., E.D. HENLEY and R.H. WILLIAMS: Sulfonylureas and diabetes mellitus. II. Preliminary of the mechanism of action. Diabetes 5, 366 - 371 (1956).

CREUTZFELDT, W.: Pankreasbefunde bei Diabetikern nach Behandlung mit D 860. Dtsch.med.Wschr. 1956, 841 - 844.

CREUTZFELDT, W.: Klinische Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leber. Acta hepatol (Hamburg) 6, 156 - 177 (1959).

- u. K. BÖTTCHER: Die Wirkung des D 860 auf den Alloxandiabetes des Kaninchens. Dtsch.med.Wschr. 1956, 896 - 899.

- L. DETERING u. O. WELTE: Das B-Zellsystem von normalen und hypophysektomierten Ratten sowie von Kaninchen unter D 860 und diabetogenen Hormonen. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1564 - 1568.

- U. DEUTICKE und H.D, SÖLING: Potenzierung der Wirkung von exogenem Insulin, Klin.Wschr. 39, 790 - 795 (1961).

- u. G. GEGINAT: Glucosetoleranz und Inselregeneration bei teilpankreatektomierten Ratten unter ACTH und langfristiger Behandlung mit N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff. Arzneimittel-Forsch. 8, 464 - 469 (1958).

- u. D. SÖLING: Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen. Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960.

- et H. SÜTTERLE: Recherches expérimentales sur les mécanisme d'action des sulfonamides hypoglycémiants. Ann.Endocr. (Paris 18, 184, (1957)).

- u. E. TECKLENBORG: Synthalinhypoglykämie, A-Zellen und Glucagon. Klin.Wschr. 1955, 43 - 44.

DASLAKIS, T. u. Mitarb.: Protokoll der Athener med. Gesellsch. v. 26.Mai 1956.

DAVIS, T.W., R.B. KERR and A. BOGOCH: Experience with glipasolan antidiabetic sulfonamide drug. Canad.med.Ass. J. 81, 101 - 107 (1959).

DECHARNEUX, G.: Centre médiacal du Beauregard, Liège. VI, 19 (1957).

DORFMÜLLER, Th.: Nachweis und Isolierung des Ausscheidungsproduktes von D 860. Dtsch.med.Wschr.1956, 888.

DULIN, W.E. and R.L. JOHNSTON: Studies concerning the role of the liver in the hypoglycemic response of animals to tolbutamid. Ann. N.Y. Acad., Sci 71, 177 - 191 (1957).

DULIN, W.E. , E.H. MORLEY and J.E. NEZAMIS: Role of adrenal in response to orinase. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 93, 132 - 136 (1956).

DUNN, D.F., B. FRIEDMANN, A.R. MAAS, G.A. REICHARD and S. WEINHAUSE: Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs. J. biol. Chem. 225, 225 (1957).

EHRHARD, G.: Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen. Naturwissenschaften 43, 93 (1956).

EISMANN: Dtsch. med. J. 10/17/534 (1959).

FALTA, W. u. F. HÖGLER: Die Zuckerkrankheit. 4 Aufl. Halle 1953.

FERNER, H. u. W. RUNGE: Morphologische Untersuchungen über die Wirkung des N_1-Sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid auf die Inselzellen von Kaninchen und Ratten. Arzneimittel-Forsch.6, 256 - 260 (1956).

FORIST, A.A., W.L. MILLER, J. KRAKE and W.A. STRUCK: Determination of plasma levels of tolbutamid. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 96, 180 - 183 (1957).

FRANKE, H. u. J. FUCHS: Ein neues antidiabetisches Prinzip. Dtsch. med. Wschr. 1955, 1449 - 1452.

FRAWLEY, Th.F., St. SEGAL. M.M. CAMUS and J. FOLEY: A concept of the mechanism of sulfonylurea-induced hypoglycemia based on studies of glucose and pentose disposition in man. Ann. N.Y. Acad.Sci. 71, 81 - 96 (1957).
Th.F.SHELLEY, J.W. RUNYAN, E.J. MARGULIES and J.J. CINCOTTI: Further studies on the significant role of the liver in sulfonylurea hypoglycemia. Ann. N.Y. Acad.Sci. 82, 460-478 (1959).

FRITZ, I.B., J.V. MORTON, M. WEINSTEIN and R. LEVINE: The effekt of carbutamid (BZ 55) on blood sugar levels of depankreaticed dogs given insulin. Endokrinology 60, 76 - 79 (1957).

GEORGII, A. u. H. MEHNERT: Verh.Dtsch.Ges. inn. Med. 1959, 723.

GEPTS, W.: Die histopathologischen Veränderungen der Langerhansschen Inseln und ihre Bedeutung in der Frage der Pathogenese des menschlichen Diabetes. Endokrinologie 36, 185 - 211 (1958).

- J. CHRISTOPHE et R. BELLENS: Etudes expérimentalles d' un sulfamid hypoglycémiant. I. Modifications morphologiques provoquées chez le rat normal et le rat diabétique par le R.P. 2254. Ann. Endocr. (Paris) 16, 946 - 955 (1956).

- Etude expérimentale du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanisé. Modifications morphologiques et en pariculier pancréatiques. Ann. Endocr. (Paris) 17, 278 - 290 (1956).

GERAUER, A.: On the Treatment of Diabetes Mellitus with Compound P 607-A. Chlorpropamid. Chemotherapia I : 44 - 53 (1960).

GORDON, M.F., J.F. BUSE and F.D.W. LUKENS: Hypoglycemic sulfonylureas in varous types of experimental diabetes. Diabetes 6, 7 - 12 (1957).

GROEN, J., C.E. KAMMINGA, A.F. WILLEBRANDS and J.R. BLICKMANN: Evidence for the presence of insulin in blood serum. A. method for an approximate determination of the insulin content of blood. J. Clin. Invest. 31: 97, (1952).

GRODSKY, G.M., C.T. PENG: Insulin measured by immuno-chemical assay: effekt of tolbutamid. Proc.Sec.exp.Biol. (N.Y.), 101, 100 - 103 (1959).

GUSEK, W. u. J. KRACHT: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Inselwachstum und acinoinsuläre Transformation. Frankfurt. Z.Path. 70, 98 - 106 (1959).

GUTSCHE, H. u. R. RIEGEL: Ärztl. Wschr. 22/412 (1959).

HANUSCH, A. u. D. JORKE: Sulfonamidblutspiegelbestimmungen bei Diabetikern. Ärztl. Forsch. 11 I. 451 - 457 (1957).

HASSELBLATT, A. G. BASTIAN u. W. BLUDAU: Dosisabhängigkeit von Serumkonzentration und Blutzuckerwirkung des N-4-Methylbenzolsulfonyl-N'-butylharnstoff (D 860) bei intravenösen Dauerinfusionen. Klin. Wschr. 1958, 157 - 163.

HASSELBLATT, A. G. u. J. SCHMIETA: Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid. Klin. Wschr. 39, 910 - 911 (1961).

- u. R. SCHUSTER: Wirkung von Megaphen und Veronal auf die Rastinonhypoglycämie, Klin. Wschr. 1958, 814 - 819.

HAWKINS, R.D., M.A. ASHWORTH and R.E. HAIST: The effect of BZ 55 on glucose-6-phosphatase activity. Canad.med.Ass. J. 74, 972 - 973 (1956).

HÄUSSLER, A.: Die Bestimmung von N_1-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid im Serum, im Harn und im Kot. Arzneimittel-Forsch.6, 393 - 394 (1956).

HOLLUNGER, G.: Guanidines and oxidative phosphorylation. Acta Pharmacol. (Kbh.) 11, Sup.1, 7 (1955).

HOLT, C. v. et L. v. HOLT: Pancréas endocrine et antidiabétique par voie orale. Ann Endocr, (Paris) 18, 171 - 173 (1955).

- Der Einbau von V-C^{14}-Glucose in Leber und Muskelglykogen unter Einwirkung von Aminobenzolsulfonylbutylharnstoff. Biochem.Z. 330, 108 - 112 (1958).

- u. B. KRÖNER: Das Verhalten des Blutzucker und des Leberglykogens adrenalektomierter Ratten bei isolierter Zerstörung der A-Zellen des Pankreas. Dtsch. med. Wschr. 80, 648 - 649 (1955).

HORN, PALKOVITS u. HORVATH: Arzneimittel-Forsch. (Drug.Res.) 11, 94 - 98 (1961).

HOUSSAY, B.A. and J.C. PENHOS: Action of the hypoglycemic sulfonyl compounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancreatized animals. Metabolism 5, 727 - 732 (1956).

- E. URGOITI, N. TEODOSIO, J. APELBAUM and J. BOWKETT: The role of insulin in the action of the hypoglycemic sulfonyl compounds. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 25 - 34 (1957).

HUGGETT, A. St. G. u. D.A. NIXON: Biochem. J. 66 (1957) 12 P; Lancet II (1957) 368.

HURWITZ, D. and A. C. Mc CUISTON: Tolbutamid. A double-blind study of its effekt in diabetes. New Engl.J.Med. 257, 931-933. (1957).

ILLIG, H.: Unterschiede zwischen Rastinon und Invenol bei der ambulanten Behandlung des Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr. 1958, 117 - 119.

JANBON, M., J. CHAPTAL, A. VEDEL et J. SCHAAP: Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamido-Thiodiazol (le V.K. 57 ou 2254 R.P.) Communications.Soc. Sci.med.biol. Montpellier 1942, 222 - 250; Montpellier méd. 1942, 441.

JORES, J. u. J. KRACHT: Wirkung von Sulfonylharnstoffverbindungen auf die Mitosenfrequenz der insulären B-Zellen. Acta Endokrinologia 32, 243 - 254 (1959).

KAPLAN, N. and L. L. MADISON: Effekts of endogenous insulinsecretion on the magnitude of hepatic binding of labeled-insulin during a single transhepatic circulation in human subjects. Clin. Res. 7, 248 (1959).

KEILING, D. u. E.F. HARTREE: Biochem. J. 39 (1945) 293; 42 (1948). 230.

KIRTLEY, W. R., A. S. RIDOLFO, M. A. ROOT and R. C. ANDERSON: Clinical and pharmacological effekt of substance BZ 55 in diabetes. Diabetes 5, 351 - 357 (1956).

KLAUS, D. u. W. STRIPECKE: Untersuchungen über die totale und renale Clearance des N_1-Sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamide. Z.ges.inn.Med. 12, 289 (1957).

KLEINSORGE, H.: Bemerkungen zu den Arbeiten über N_1-sulfanilyl-N_2-butylcarbamid als perorales Antidiabetikum. Dtsch. med. Wschr. 1956, 750.

- Blutzuckersenkung durch Sulfonamidverbindungen. Z. ärztl. Fortbildung 50, 407 - 411 (1956).

KNICK, B. u. K. EMRICH: Reversibilität vom pathologischen Serum. Labilitätsproben, Elektrophoresediagramm und Leberfunktionstests bei chronischen Lebererkrankungen (Chronische Hepatitis, Lebercirrhosen) unter Sulfonylharnstoffgaben (D 860). Klin. Wschr. 1957, 812 - 814.

KNICK, B.: Clinical and experimental studies with Chlorpropamide in Diabetes Mellitus, in normal individuals, and in nondiabetics with hepatic disease. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 74, pp. 858 - 859 (1959).

KRACHT, J., B. KRÖNER, L.V. HOLT und C.V. HOLT: Zunahme von Plasmainsulinaktivität und B-Zellmitosen nach D 860. Naturwissenschaften 44, 16 - 17 (1957).

- u. J. G. RAUSCH-STROOMANN: Das Inselzellsystem unter N_1-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid. Naturwissenschaften 43, 180 (1956).

KRALL, L. P., R.F. BRADLEY: Ann. Int. Med. 50 (1950) 586.

- P. WHITE and R. F. BRADLEY: Clinical use of the biguanides and their role in stabilizing juvenile-type diabetes. Diabetes 7, 468 - 477 (1958).

LABHART, A.: Schweiz med. Wschr. 87, 66 (1957).

LAMPRECHT, W. u. I. TRAUDSCHOLD: Nachweis eines direkten Insulineffektes auf den Kohlehydratstoffwechsel der Leber. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 311, 245 - 255 (1958).

LASZLO, B., P. BRUCKNER, E. GÖRGEY és B. TOTH: Acut hepatitises betegek kezelése peroralis antidiabeticummal (Buarban). Orv. Hetil. 100, 1411 - 1413 (1959).

LAWRENCE, R. D.: Human and experimental diabetes. Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology. Vol. VI. Hormonal factors in carbohydrate metabolism. p. 243 (London 1953).

- Poisoning by tolbutamide. Brit. med. J. 1959 I, 644.

LANG, St. and S. SHERRY: Some effects of orinase in the rat. Metabolism 5, 733 - 738 (1956).

LAZARUS, S. S. : Acid and glucose-6-phosphatase activity of pankreatic B-cells after cortison and sulfonylureas. Pro. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 102, 303 - 306 (1959).

LAZARUS, S.S., and B. W. VOLK: Funktional and morphologic studies on the effekt of orinase on the pankreas. Endocrinology 62, 292 - 307 (1958).

LEE, C.C., R. C. ANDERSON and K.K. CHEN: The effect of carbutamid on tubular glucose transport and glucose tolerance in dogs. Arch. int. pharmacodyn. 113, 302 - 312 (1958).

LEWIS, Ch.: Antibacterial properties of orinase in infected mice. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 94, 772 - 774 (1957).

LINKE, A.: Über die Verstärkung der Wirkung von Insulin durch Tolbutamid. Dtsch.med.Wschr. 85, 2069 - 2073 (1960).

LOUBATIERES, A.: Etude expérimental chez le chien des accidents nerveux irréversibles consecutifs à l'hypoglycémie prolongée provoquée par le sulfa-isopropyl-thiodiazol. 43e Congrès des méd. alién neurol. de France 1942, p. 415.

LOUBATIERES, A.: Analyse du méchanisme de l'action hypoglycémiante du P-Aminobenzéne sulfonamido thiodiazol (2254 R.P.) C.R.Soc. Biol. (Paris) 138, 766 - 767 (1944).

- Utilisation de substances sulfamidées dans le traitement du diabéte sucré. Therapie 10, 907 - 926 (1955).

- Sulfonamides hypoglycémiants et antidiabétiques. Antibiot. et Chemother. (Basel) 4, 69 - 114 (1957).

- P. BOUYARD et C. FRUTEAU de LACLOS: Arguments physiologiques récents en faveur de l'origine intrapankréatique de l'action hypoglycémiante et antidiabétique de p-aminobenzéne-sulfamido-isopropyl-thiodiazol. C.R.Soc. Biol. (Paris) 149, 2187 (1955).

- Etudes expérimentale chez le diabétique humain du paraamino-benzéne-sulfamido-isopropyl-thiodiazol.Sem.Hôp. Paris (ann. Rech.Méd.) 32, 1-6 (1956).

- et A. SASSINE: L' hypophyse et le centres diencéphalique sont ils directement impliqués dans l'action hypoglycémiante du para-aminobenzéne-sulfamido-isopropyl-thiodiazol? C.R.Soc.Biol. (Paris) 150, 170 (1956).

LOUBATIERES, A.: et R. ALRIC: Renforcement et prolonguation des effects de l' insuline par les sulfonamides hypoglycémiants et antidiabétiques. C.R. Soc. Biol. (Paris) 150, 1601 - 1603 (1956).

LOUIS, L. H., S.S. FAJANS, J.W. CONN, W.A. STRUCK, J.B. WRIGHT and J.L.JOHNSON: The structure of a urinary excertion product of 1-butyl-3-p-totyl-sulfonurea (orinase). J.Amer.chem.Soc. 78, 5701 (1956).

MARBBE, A. u. R. CAMERINI-DAVALOS: Annals New York Academy of Sciences 71, 239 (1957).

MARTIN, D.B., A.E. RENOLD, Y.M. DAGENAIS: Lancet II/1958, 76.

MADISON, L.L. and R.H. UNGER: The physiological significanca of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation. I. Comparison of the effects of glucagon-free insulin administered via the portal vein and via peripheral vein on the magnitude of hypoglycemia and peripheral glucose utilization. J. Clin. Invest. 37, 631 (1958).

- Comparison of the effects of insulin and orinase (tolbutamid) on peripheral glucose utilization in the dog. Metabolism 7, 227 - 229 (1958).

- Effect of phenformin on peripheral glucose utilisation in human diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes 9, 202 - 206 (1960).

MAGYAR, I., K. MEGYESI u. A. PALYI: Über die Anwendung von peroral wirksamen, antidiabetischen Mitteln bei Leberschäden. Z.inn.med.12, 1000 - 1003 (1957).

MARK, R.E.: Vergleichend therapeutische Beurteilung der peroralen Anti diabetika. Wien.med.Wschr. 108, 794 - 998 (1958).

MASKE, H.: Beobachtungen über das Zink in den Langerhansschen Inseln des Pankreas und seine Beziehungen zur Inselfunktion. Z. Naturforsch. 86, 96 - 104 (1953).

- Vorläufige Beobachtungen über das Verhalten des histiochemisch nachweisbaren Zinks in den Langerhansschen Inseln von Kaninchen nach i.v. Injektionen von D 860. Dtsch.med.Wschr. 1956, 899 - 900.

Mc GAVACK, Th. M., W. SEEGERS, H.O. HAAR, J. ENZINGER and V.O.ERK: Thyreoid function of diabetic patients as influenced by the sulfonylureas. Ann.N.Y. Acad.Sci. 71, 268 - 274 (1957).

MILLER, W.L. jr., J.J. KRAKE and M.J. v.d. BROOK: Studies on the utilisation of uniformely labeled C^{14} -glucose by rats given tolbutamid. J. Pharmacol.exp.Ther.119, 513 - 521 (1957).

MINOT, A.S.: The mechanism of the hypoglycemia induces by guynidine and carbon tetrachlorid poisoning ans its relief by calcium modication. J. Pharmacol. exp. Ther. 43, 295 (1931).

- and J. T. CUTLER: Studies of the response to calcium medication in the hypoglycemic of carbon tetrachlorid poisoning. J.Physiol.93, 674 (1930).

MIRSKY. I.A.: The role of insulinase and insulinase-inhibitors. Metabolism 5, 138 - 143 (1956).

- and R.H. BROH - KAHN: The inactivation of insulin by tissue extracts. Arch.Biochem.20,1 (1949).

- and S. GITELSON: Comparison of the hypoglycemic action of tolbutamid in the fowl and other spezies. Endocrinology 61, 148 - 152 (1957).

- and G. PERISUTTI: Inhibition of the diabetogenic action of somatotropin by tolbutamide. Ann. N.Y. Acard. Sci. 74, 499 - 512 (1959).

MOHNIKE, G.: Daueranwendung von blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten bei stoffwechselgesunden und alloxandiabetischen Hunden. Dtsch. med.Wschr. 1957, 1576 - 1578.

- u. H. BIBERGEIL: Die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf den Blutzucker und den Serumspiegel an Phosphor, Kalium und Natrium von Hunden. Dtsch.med. Wschr. 1956, 900 - 902.

- u. A. CZYZYK: Blutzucker, Plasma-Amino-Stickstoff, sowie Phosphor und Kalium im Serum von gesunden und diabetischen Hunden, unter akuten Belastungen mit blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten. Dtsch.med.Wschr. 1957, 1579 - 1580.

MOHNIKE, G.: A. CZYZYK u. H. ULRICH: Akute Belastungen zur Frage der Stoffwechselwirkung von N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff (D 860) bei Gesunden und Diabetikern. Dtsch.med.Wschr. 1957, 1542 - 1544.

MOHNIKE, G., H. ULRICH u. E. JUTZI: Untersuchungen zur Einstellbarkeit von Diabetikern auf N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff (D 860). Klin.Wschr. 1957, 845 - 848.

- u. W. KNITSCH: Über die Wirkung von D 860 an Leberschnitten. Dtsch.med.Wschr. 1956, 891.

- u. G. WITTENHAGEN; W. LANGENBECK: Über das Ausscheidungsprodukt von N-(4-Methyl-bensol-sulfonyl)-N'-butylharnstoff beim Hund. Naturwissenschaften 45, 13 (1958).

MOLONEY, P. J. and L. GOLDSMITH: Canad. J. Biochem. 35, 79 (1957).

MORTIMORE, G.E. and F. TIETZE: Studies on the mechanism of capture and degradation of Insulin-J^{131} by the caclically perfused rat liver. Ann. N.Y. Acad. Sci. 82, 329 - 337 (1959).

MOSCA, L: Some effects of tolbutamid on the pancreatic islets of growing rats. Quart. J. exp. Physiol. 43, 265 - 269 (1958).

MOSS, D.G.: The estimation of BZ 55 and suphonamides in blood sugar filtrates. J. clin. Path. 10, 371 - 372 (1957).

MÜTING, D.: Über die Beeinflussung des Kohlenhydrat- und Eiweißhaushaltes Zuckerkranker durch Invenol. (Ärztl. Wschr. 1957, 77 - 81.)

NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus. 2. Aufl. Wien 1906.

O'DONOVAN, C.J.: Analysis of long-term experience with tolbutamid (orinase) in the management of diabetes. Curr.therap.Res. 1, 69 - 87 (1959).

OPITZ, K. u. A. LOESER: Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung antidiabetischer Substanzen durch Neuroleptika. Dtsch.med.Wschr. 87, 105 - 106 (1962).

ORTEL, S. u. G. MOHNIKE: Untersuchungen zur bakteriostatischen Wirkung blutzuckersenkender Substanzen und ihrer Ausscheidungsprodukte. Dtsch.med.Wschr. 1956, 902 - 904.

PALMAS, S.: Estratto da Minerva Medica 65 - 66, pp. 2563 - 2569 (1959).

PASCHKINS, K.E., J.J. RUPP and X. JASOVSKY: Effekt of cortisone, 9-alphafluorocortisol and growth hormone on the action of tolbutamid.- Edocrinology 65, 87 - 94 (1959).

PELLEGRINI, R.: Ricerche sperimentali sul un nuovo sulfamidico ad azione ipoglizemizzate. Arch.ital.Sci.farmacol.6, 299 - 304 (1956).

PFEFFER, K.H., K.J. FUCHS, W.MICHEL u. H.K. FOERDER: Die Wirkung von intravenös und oral verabreichten N_1-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Ärztl. Wschr.12, 260 - 263 (1957).

- V. ZIMMER, K.J. FUCHS, H. KLUWE u. W. MICHEL: Die Behandlung der akuten, chronischen Hepatitis und ihrer Folgezustände mit Sulfonylharnstoff. ÄrztlWschr. 1958, 97 - 105.

PFEIFFER, E.F., K. SCHÖFFLING, H. STEIGERWALD, H. DITSCHUNEIT u. F. HEUBEL: Die Bedeutung der einmaligen Tablettenbelastung für die Indikationsstellung der oralen Diabetestheraphie. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1544 - 1551.

- M. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT, CHANG-SU-AHN: Klin.Wschr.37, 1239 - (1959).

POZZA, G., G. GALANSINO and P. FOA: Insulin secretion following carbutamide injektions in normal dogs. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 93, 539 - 542 (1956).

PURNELL, R., Y. AVAI, E. PRATT, C. HLAD and H. ELRICK: Some observation on the mode of action of orinase. Metabolism 5, 778 - 787 (1956).

QUATTRIN, N., G. JYCONO e A.G. BRANCACCIO: Ricerche sul metabolismo della sulfabutilurea. Minerva med. (Torino) 47, 1777 - 1780 (1956).

QUATTRIN, N., G. JYCONO e A.G.BRANCACCIO: Studio metabolico-farmacodinamico sulla sulfabutilurea. Minerva med. (Torino) 48, 1449 - 1475 (1957).

QUOTZOW, G., R. SPIES u. G. WUNDRAK-WALDHEIM: Zur Frage der hepatologischen Wirkung chronischer Sulfonamidgaben im Rahmen der oralen Diabetes Therapie. Wien. med. Wschr. 107, 464 - 466 (1957).

RECANT, L. and G.L. FISCHER: Studies on the mechanism of tolbutamid hypoglycemia in animal and human subjects. Ann-N.Y. Acad. Sci 71, 62 - 70 (1957).

RENOLD, A. E., A. I. WINIGRAD, E. R. FROESCH and G.W. THORN: Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives. Metabolism 5, 757 - 767 (1956).

- D.B. MARTIN , Y.M. DAGENAIS, J. STEINKE, R. J. NICKERSON, M. C. SHEPS: J. Clin. Invest. 39, 1487 (1960).

RICKETTS, H. T., H.L. WILDBERGER and H. SCHMID: Long-term studies of the sulfonylureas in totally depancreatized dogs. Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 170 - 176 (1957).

RIDOLFO, A.S., W.R. KIRTLEY: Clinical experiences with carbutamid an orally given hypoglycemic agent. J. Amer. Med. Ass. 160, 1285 (1956).

ROBBERS, H. u. F. SPECK: Die Nadisanbehandlung des Diabetes mellitus. Dtsch. med.Wschr. 1956, 1278.

ROOT, M.A.: Effect of carbutamide on the insulin content of the dog pancreas. Diabetes 6, 12 - 16 (1957).

- Pharmacology of carbutamid (p-aminophenylsulfonylbutylcarbamide). J. Pharmacol. 119, 468 - 478 (1957).

- M. V. SIGAL and R.C. ANDERSON, Indiananapolis: Pharmacology of 1-(p-Clorbenzene-Sulfonyl)-3-n-Propylurea (Chlorpropamide). Diabetes, J. of the Amer.Diabetes, Ass. 1959, 1:7 - 13.

RUIZ, C.L., L.L. SILVA and L. LIBENSON: Contribution al estudio sobre la composición quimica de la insulina. Estudio de algunos cuerpos sintéticos sulfurados con accion hipoglucemiante.Rev.Soc.argent. Biol.6, 134 - 141 (1930).

SACHSSE, B.: Untersuchungen der Leberfunktion bei Diabetikern nach langdauernder Sulfonyl-Harnstofftherapie. Ärztl.Wschr. 1958, 886 - 887.

SANDRITTER, W., U. BECKER, D. MÜLLER u. E. F. PFEIFFER: Histeochemische Untersuchungen zur Frage der Funktion der B-Zellen der Langerhansschen Inseln nach Stimulierung mit D 860. Endokrinologie 37, 193 - 217 (1959).

SCHAMBYE, P.: On the action of BZ 55 and D 860 in depancreatized dogs. Diabetes 6, 146 - 150 (1957).

SCHMIDT, R.: Klinik des "sthenischen Überdruckdiabetes". Klin.Wschr. 1930, 1969 - 1974.

SCHMID, R. und R. BLOBEL: Zur Frage der Beeinflussung der A-Zellen der Langerhansschen Inseln durch Antidiabeticum D 860. Endokrinologie 34, 155 - 161 (1957).

SCHOLZ, J. u. A. BÄNDER: Pharmakologie des D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 825 - 926.

SCHRICKER, K.T.: Ergebnisse der peroralen Therapie des Diabetes mellitus. Med. Klin. 1958, 57 - 59.

SELTZER, H. S. and W. L. SMITH: Plasma insulin activity after glucose. Diabetes 8, 417 - 424(1959).

SHAPIRO, L. S.: Chemical properties od DBI and other hypoglycemic biguanides. Symposium on "A New Hypoglycemic Agendt, Phenformin (DBI)". Houson (Texas) 1959.

SIMKO, V. u. E. GINTER: Zschr. inn. Med. 14/23 (1959).

- Dtsch.Ztschr. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 19, 4/5 (1959).

SIREK, A. and O. V. SIREK: The action of BZ 55 in dogs. I. Observations on depancreatized and houssay dogs. Canad.med.Ass. J. 74, 960 - 962 (1956).

SIREK, A., O. V. SIREK, LOGOTHETOPOULUS and Ch. BEST: The toxic effect of carbutamide (BZ 55) in diabetic dogs. Diabetes 6, 151 - 153 (1957).

SPINGLER, H.: Über die Möglichkeit zur colorimetrischen Bestimmung von N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-Harnstofff im Serum. Klin.Wschr. 35, 533 - 535 (1957).

STEINKE, J., K.W. TAYLOR, A.E. RENOLD: Lancet 1961/I, 30.

STEWART, G.A.: Effects du BZ 55 et du D 860 sur des animaux de laboratoires normaux ou rendus diabétiques par l'administration dl'alloxan. Ann. (Paris) Endocr. 18, 230 - 245 (1957).

STOWERS, J. M., L. W. CONSTABLE and R. B. HUNTER: A clinical and pharmacological comparison of chlorpropamid and other sulfonylureas. Ann.N.Y.Acad.Sci. 74, 689 - 695 (1959).

- R.F. MAHLER and R.B. HUNTER: Pharmacology and mode of action of the sulfonylureas in man. Lancet 1958/I, 278 - 283.

STÖTTER, G., G. MOHNIKE, W. CREUTZFELDT, R. SEUS, St. SCHLAGINTWEIT u. H. ULRICH: Belastungsversuche mit Glucose, Adrenalin und Glucagon bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter D 860. Dtsch.med.Wschr. 1956, 835 - 837.

STRATMANN, F. W.: Über Spätversager bei der peroralen Diabetestherapie und ihre kombinierte Behandlung.Med.Klin.1957, 589 - 591.

STRAUZENBERG, S.E. u. H. HALLER: Beitrag zum Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe. Dtsch.med.Wschr. 1959, 1097 - 1103.

- - Klinische Indikationen und Kontraindikationen für die perorale Behandlung der Diabetiker mit Sulfonylharnstoffpräparaten. Z.ges.inn. Med.14, 528 (1959).

SÜDHOF, H., S. ALTENBURG u. E. SANDER: Zur Frage der D 860 - Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Serum beim Diabetiker.Klin.Wschr. 1958, 585.

SUMM, H.D., W. CREUTZFELDT u. K. WALLENFELS: Über den Einfluß von N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff (D 860) und Insulin auf die $C^{14}O_2$ -Fixierung im Leberglycogen. Klin.Wschr. 1960, 85 - 87.

TARDING, F. and P. SCHAMBYE: The action of sulfonylureas and Insulin on the glucose output from the liver of normal dogs. Endokrinologie 36, 22 - 228 (1958).

TELLER, J. D.: Abstr. Amer. Chem.Soc., 130 th Meeting (1956) 69 C.

TOLOMELLI, E., L. BACCI: Estratto da Minerva Medica 65 - 66, pp. 2543 - 2547 (1959).

TOLSTOI, E.: Clinical Experiences with Chlorpropamide: A One Yaer Study. Metabolism 11, (1960).

UHRY, P., MARCEL, M. DUIZEND, R. VARIN, M. COHEN et TEXIER: Résultats statistiques sur le traitement du diabète sucre par les hypoglycémiants de synthèse. Bull. Soc. med. Hôp. Paris 73, 630 - 638 (1957).

UNDERHILL, F.D. and N.R. BLATHERWICK: Studies in carbohydrate metabolism. IV. The Insluence of thyreoparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver. J. biol.Chem. 18, 87 (1914).

VALLANCE-OWEN, J., B. HURLOCK: Lancet 1954/I, 68.

- - N.W. PLEASE: Lancet 1955/II. 583.

WALDMANN, K.: Agranulocytose nach BZ 55. Med. Klin.1957, 1794 - 1796.

WALLENFELS, K., H.D. SUMM u. W. CREUTZFELDT: Enzymatische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Medikamente. Dtsch.med.Wschr. 1957, 1581 - 1585.

WATANABE, C.K.: Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine basis. I. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content. J. biol. Chem. 33, 253 (1918).

WATANABE, C.K.: Studies in the metabolic changes induced by the administration of guanidine bases. V. The changes of phosphate and calcium content in serum in guanidine tetany and the relation between the calcium content and sugar in the blood. J. biol.chem.36, 531(1918).

WENDEROTH, H. u. F. BALZEREIT: Zwei Agranulocytosefälle nach Sulfonamidtherapie des Diabetes. Med. Klin. 1958, 1560 - 1561.

WICK, A.N., B. BRITTON and R. GRABOWSKI: The action of a sulfonylurea hypoglycemic agent (orinase) in extrahepatic tissues. Metabolism 5, 739 - 743 (1956).

WILLIAMS, R. H., J. M. TYBERGHEIN, P.M.HYDE and R.L. NIELSEN: Studies related to the hypoglycemic action of phenethyldiguanide. Metabolism 6, 311 (1957).

WITTENHAGEN, G., G. MOHNIKE u. W. LANGENBECK: Beiträge zu Abbau und Ausscheidung von N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff (D 860). Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 316, 157 - 163 (1959).

WOLFF, H. u. D. RINGLEB: Histiochemische Untersuchungen über das Inselzink. Z. exp.Med. 124, 236 - 356 (1956); 126, 390 - 416 (1955).

WOLFF, F. W., G. A. STEWART and M. F. CROWLEY: Trial of an oral hypoglycemic agent in diabetes.Brit. med. J. 1956 II, 440 - 445.

WRENSHALL, G.A.: Reports on studies with carbutamide and tolbutamide done at the Charles H. BEST institute, unversity of Toronto.Ann.N.Y. Acad. Sci. 71, 164 - 169 (1957).

WRENSAHLL, G.A., A. BOGOCH and R. C. RITCHIE: Extractable insulin of pancreas, correlation with pathological and clinical findings in diabetic and nondiabetic cases. Diabetes 1, 87 (1952).

WRIGHT, P. H.: Lancet 1957/II 621.

YOSHINAGA, T. u. SHINJI: Morphologische Untersuchungen über die Einflüsse der Sulfonylharnstoffe auf die Leber. Med. J. of Osaka Univ. 8, 2 - 3 (1958).

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung: Diabetestypus, endogene Insulinwirkung und orale Antidiabetika 1

II. Zum Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffderivate 9

1. Chemische Konstitution der Sulfonylharnstoffe 10

2. Pharmakologische Eigenschaften 13

a) Untersuchungen an Tieren 12
b) Beobachtungen beim Menschen 23

3. Über die Einwirkung der Sulfonylharnstoffe auf die Inselzellen des Pankreas 25

a) Sulfonylharnstoffeffekt auf A-Zellsystem und Glucagonwirkung 25
b) Sulfonylharnstoffwirkung auf B-Zellsystem des Pankreas und Insulininkretion 27

4. Die Rolle der Leber im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffderivate 38

5. Die Abhängigkeit des Sulfonylharnstoffeffektes von der alimentären Ausgangslage und dem endokrinen Gleichgewicht des Körpers 46

a) Tierexperimentelle Voruntersuchungen 46
b) Klinische Daten 51

III. Guanidinderivate 57

a) Pharmakologische Eigenschaften 58
b) Wirkung bei Stoffwechselgesunden 60
c) Wirkung bei Diabetikern 61

IV. Eigene Untersuchungen 63

a) Versuchsdisposition: Testanordnung mit:
1. Tolbutamid
2. Chlorpropamid
3. BH - 104
4. Biguanide 63

Seite

b) Gruppeneinteilung der Probanden für die verschiedenen Testanordnungen
c) Methodik der enzymatischen Blutzuckerbestimmung 65

V. Ergebnisse und Diskussion

a) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 1000 mg D 860 Nüchtern 66

b) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 1000 mg D 860 Nichtnüchtern 67

c) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 1000 mg D 860 Nüchtern + 40 γ Glucagon bei stoffwechselgesunden Patienten 68

d) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 500 mg P 607 Nüchtern 69

e) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 400 mg BH 104 Nüchtern 70

f) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 200 mg BH 104 Nüchtern 71

g) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 100 mg BH 104 Nüchtern 71

h) Untersuchungsgruppe bei Belastung mit 300 mg Biguanid Nüchtern, bei Stoffwechselgesunden 72

i) Untersuchungen bei Belastung mit 300 mg Biguanid Nüchtern bei Diabetikern 72

VI. Statistische Auswertung 77

VII. Zusammenfassung 82

VIII. Anhang: Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse 84

IX. Graphische Darstellungen 89

X. Literaturverzeichnis 97

Herzlichen Dank Herrn Professor K N I C K für die Überlassung des Themas, für die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen sowie das Zurverfügungstellen des Arbeitsplatzes im Stoffwechsellabor der Medizinischen Universitäts Klinik Mainz.

LEBENSLAUF

Am 20.9. 1938 wurde ich als älteste Tochter des Volksschullehrers Max Herrmann und dessen Ehefrau Elfriede, geb. Hess, in Weimar geboren. Nach dem Krieg siedelten wir zu meiner Großmutter nach Eisfeld im Thüringer Wald über, dort besuchte ich die achtjährige Grundschule. Im Anschluß daran ging ich vier Jahre zur Geschwister-Scholl-Oberschule in Hildburghausen, wo ich im Mai 1956 das Zeugnis der Reife erhielt. Mein Vater hatte 1954 die Sowjetzone aus politischen Gründen verlassen und meine Mutter war ihm 1955 mit meinen beiden Geschwistern gefolgt. Im August 1956 kam auch ich für immer zu meinen Eltern in die Bundesrepublik und besuchte von November 1956 bis April 1957 einen Lehrgang in Delmenhorst, dort nahm ich an der Anerkennungsprüfung für mein Reifezeugnis teil, die ich mit Erfolg bestand. Im Mai 1957 begann ich mein Medizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen, wechselte nach zwei Semestern zur Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz und bestand dort im Oktober 1959 das Physikum. Nach sechs klinischen Semestern habe ich mich zum medizinischen Staatsexamen im Sommer 1962 gemeldet.